

ACTA

PHARMACEUTICA HUNGARICA

A Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság tudományos folyóirata

4.

2012

APHGAO 82, (043) 125–156. (2012)



ACTA PHARMACEUTICA HUNGARICA

A Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság folyóirata

Főszerkesztő:

Noszál Béla, Semmelweis Egyetem, Gyógyszerészi Kémiai Intézet
1092 Budapest, Hőgyes E. u. 9.
Tel.: 217-0891;
E-mail: nosbel@hogyes.sote.hu

Felelős szerkesztő:

Zelkó Romána, Semmelweis Egyetem, Egyetemi Gyógyszertár,
Gyógyszerügyi Szervezési Intézet,
1092 Budapest, Hőgyes E. u. 7–9.
Tel.: 217-0927;
E-mail: zelrom@hogyes.sote.hu

A szerkesztőbizottság tagjai:

Báthori Mária, Erős István, Gunda Tamás, Perjési Pál,
Tóthfalusi László

A szerkesztőség címe – Correspondence:

Acta Pharmaceutica Hungarica
1092 Budapest, Hőgyes Endre u. 9.

A főszerkesztő munkatársa:

Hankó Zoltán MGYT,
1085 Budapest, Gyulai Pál u. 16.
Tel.: 235-0999; fax: 235-0998

TARTALOM

<i>Sinkó Bálint, Takácsné Novák Krisztina: A transzdermális gyógyszerfelszívódás vizsgálatának in-vitro módszerei: a bőr-PAMPA (Skin PAMPA™) modell.</i>	127
<i>Sebe István, Szabó Barnabás, Zelkó Romána: Természetes alapú gyógyszerészeti polimerek, kémiai módosításuk lehetőségei és a módosított segédanyagok alkalmazhatósága</i>	138

CONTENTS

<i>Sinkó, B., Takács-Novák K.: In vitro methods of transdermal drug permeation: the skin PAMPA model</i>	127
<i>Sebe, I., Szabó, B., Zelkó, R.: Bio-based pharmaceutical polymers, possibility of their chemical modification and the applicability of modified polymers</i>	138

Acta Pharmaceutica Hungarica: www.mgyt.hu

„Acta Pharmaceutica Hungarica” a Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság tudományos folyóirata
Kiadja a Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság, 1085 Budapest, Gyulai Pál u. 16. Telefon: 235-09-99; E-mail: szerkesztoseg@mgyt.hu
Felelős kiadó: Prof. Dr. Szőkő Éva

Előfizethető: Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság, 1085 Budapest, Gyulai Pál u. 16., belföldi postautalványon vagy átutalással
az MGYT átutalási számlájára: OTP VIII. kerületi fiók, Budapest, József krt. 33.

MGYT elszámolási számla sz. 11708001–20530530

Adószám: 19000754–2–42

Előfizetési díj egész évre: 5133 Ft + 257 Ft áfa

Megjelenik negyedévenként. Példányszám: 785 db

Tördelőszerkesztő: *Oláh Csaba*

Sokszorosítás: Print Invest Magyarország-H Zrt., 1053 Budapest, Papnövelde út 8. II. em. 26.

Felelős vezető: Ványik László ügyvezető igazgató

A transzdermális gyógyszerfelszívódás vizsgálatának *in-vitro* módszerei: a bőr-PAMPA (Skin PAMPA™) modell

SINKÓ BÁLINT^{1,2*}, TAKÁCSNÉ NOVÁK KRISZTINA¹

¹Semmelweis Egyetem Gyógyszerészi Kémiai Intézet, Budapest, Hőgyes Endre u. 9.

²SinkoLAB Scientific, Budapest, Nagyszőlős utca 21.

*Levelezési cím: Balint@SinkoLAB.com

Summary

Sinkó, B., Takács-Novák K.: *In vitro* methods of transdermal drug permeation: the skin PAMPA model

The present article summarizes the features of human skin as absorption site and describes a new model for skin penetration prediction. The parallel artificial membrane permeability assay (PAMPA), a high throughput method that serves as the basis of the model is also discussed in details demonstrating its features and published applications. The paper focuses on the steps of model development and on the comparisons to human skin datasets. The one dataset by J. Hadgraft and R. Guy, containing over 100 compounds, was divided into groups corresponding to similar experimental conditions (e.g. skin type and temperature) and drug-likeness. Skin PAMPA results correlate supremely with Franz cell results measured on full thickness skin at 37 °C ($R^2=0.89$). The other dataset reported by Lee et al. contains experiments with 40 compounds (27 of it is drug-like) on dermatomed skin at 32 °C. The Skin PAMPA permeability results show a high correlation ($R^2=0.84$;) with it if similar experimental conditions have been applied. Intra- and inter-laboratory reproducibility has been also proved and homogeneity has been examined. The developed Skin PAMPA model is able to predict human skin permeability reasonably well, and because of its good reproducibility and 96-well based format it can be a cost effective alternative to Franz cell studies for early skin penetration prediction.

Összefoglalás

A közlemény összefoglalja a bőr, mint gyógyszerbeviteli kapu szerkezetét és funkcióit, valamint a transzdermális gyógyszeralkalmazás előnyeit. Áttekinti a PAMPA módszert, mely a mesterséges membrán alapú, *in vitro* permeabilitás vizsgálati eljárások közel-múltban elterjedt nagy áteresztőképességű változata. Részletesen foglalkozik a nem kevert vizes réteg problémájával és ismerteti annak lehetséges kiküszöbölési módját. A módszert eddig kiterjedten a GI permeabilitás és a vér-agy gáton való átjutás vizsgálatára alkalmazták sikerrel. A szerzők egy biomimetikus, robosztus, jó előrejelző-képességű, transzdermális modell fejlesztését ismertetik. A Skin PAMPA modellben alkalmazott mesterséges membrán összetételének optimalizálását, a ceramidok helyettesítésére szolgáló certamidok előállítását és a kifejlesztett modell teljesítőképességének vizsgálatát mutatják be a közleményben. A Skin PAMPA módszerrel kapott effektív permeabilitási adatok kiváló egyezést mutatnak a humán bőr felhasználásával végzett Franz cellában mért permeabilitási adatokkal. A membrán stabilitása, a módszer jó reprodukálható képessége és alacsony költségigénye alkalmassá teszi a korai gyógyszerfejlesztésben a transzdermális permeáció előrejelzésére hatóanyagok és formulációk esetében is.

Kulcsszavak: Skin PAMPA, transzdermális permeabilitás, mesterséges membrán alapú módszer, nagy áteresztőképességű eljárás

Bevezetés

A bőr az ember legnagyobb szerve, és különleges tulajdonságainak köszönhetően elválaszt minket a külvilágtól, ugyanakkor össze is köt azzal. Egyaránt kulcsfontosságú a különböző környezeti stresszre adott válaszok kialakításában, valamint a szervezet és a külvilág közötti anyag-transzport szabályozásában. Ezen belül előnyös lehetőséget biztosít gyógyszerek szervezetbe juttatására is. A bőr legkisebb működészavara is súlyos következményekkel járhat, például nagy felületet érintő

pikkelysömör esetén akár napi 6 l vízvesztés is következhet csak a bőrön keresztül [1]. Ez is mutatja, hogy a bőrnek nemcsak a külvilágból érkező xenobiotikumok kivédésében van meghatározó szerepe, hanem a transepidermális vízvesztés szabályozásában is. Emellett fontos funkciót tölt be a hőszabályozásban, illetve a tapintáson keresztüli érzékelésben [2].

A bőrön keresztüli transzport legfontosabb szabályozója és barriere a *stratum corneum*, melynek elhalt, elszarusodott korneocitáin keresztül erőteljesen gátolt a permeáció, így azon molekuláknak, amelyek át akarnak jutni ezen a barrieren, általában a sejt közötti lipid rétegen kell átdiffundálniuk. A lipid réteg szerkezetét számos kutatócsoport vizsgálta és három fő komponenscsoportot azono-

A szerzők tisztelettel ajánlják ezt a közleményt Szász György professor emeritusnak 85. születésnapja alkalmából.

A közlemény Sinkó Bálint PhD dolgozata (2012) alapján készült. Témavezető: Takácsné Novák Krisztina

sítottak: ceramidokat, koleszterint és származékait valamint szabad zsírsavakat [3-5]. A lipidek a korneociták felszínével párhuzamos, több rétegű, lamelláris szerkezetet alkotnak, melyben a molekulák elhelyezkedése szigorú rendszert követ [6, 7]. A legújabb kutatási eredmények alapján azt feltételezik, hogy ebben a különleges szerkezetben a komponensek hidrofíl fejcsoportjai főképp hidrogén-hidas kölcsönhatások révén egymáshoz közel kerülnek, míg a hosszú apoláris láncok van der Waals erők révén rendeződnek össze, így hozva létre a lamelláris rendszerben az eltérő vastagságú hidrofíl és lipofil régiók váltakozását [8-10]. E sajátos szerkezeti felépítésből következik, hogy a *stratum corneum* tulajdonságaiban jelentősen különbözik egyéb, főként foszfolipidet tartalmazó barrierektől. Sérült vagy károsodott hámréteg esetén ez a szerkezet jelentősen megváltozhat, így ilyen esetben normálisan át nem jutó molekulák is képesek lehetnek bejutni a bőrbe [11].

A bőrfelületen alkalmazott transzdermális gyógyszerrendszerek számos előnye ismert a hagyományos gyógyszerformákkal szemben, ezért az utóbbi időben megnőtt irántuk az érdeklődés. Segítségükkel elkerülhető a *first-pass* effektus, egyenletes vérszintgörbe érhető el, a kezelés fájdalommentes és bármikor megszakítható. Ugyanakkor helyi irritáció, allergia léphet fel, valamint csak viszonylagosan kis mennyiségű hatóanyag juttatható be a szisztémás keringésbe. A bejuttatott hatóanyag mennyiségét azonban számos stratégiával növelni lehet, ennek eklatáns példái az iontoforézis, a sonoforézis vagy a mikrotűs rendszerek, illetve a különböző kémiai penetrációfokozók is [12].

Számos módszert fejlesztettek ki a bőrön keresztüli transzport vizsgálatára. Jelen közlemény nem tárgyalja részletesen a bőrön keresztüli hatóanyag permeáció modellezésének lehetőségeit, csak utal Csizmazia Eszter és társ szerzői [13] a közelmúltban e lapban megjelent cikkére, amely kiváló áttekintést ad a témáról. Közleményünk célja a nagy áteresztőképességű, mesterséges membrán alapú permeabilitási modell, a PAMPA módszer bemutatása, illetve egy általunk újonnan kifejlesztett bőrpenetrációs modell (Skin PAMPA) ismertetése.

Elméleti háttér

A permeabilitás fogalma

A permeabilitás a vegyületek azon képességét



1. ábra: A PAMPA rendszer felépítése.
(Az ábra a Millipore-től származik)

mutatja meg, hogy milyen sebességgel képesek átjutni egy membránon. Definícióját Fick első törvényéből többszörös egyszerűsítés után az alábbi egyenlettel adhatjuk meg:

$$P_m = \frac{D_m \times K_d}{h} \quad (1)$$

ahol P_m a membránon keresztüli permeabilitás, amely egyenlő a membránban való diffúzió (D_m) és a membrán-víz megoszlási hányados (K_d) szorzatával, osztva a membrán vastagságával (h).

A permeabilitás több fajtáját is definiálták. Így *látszólagos* permeabilitásról (P_a) akkor beszélünk, ha az egy képzeletbeli nagyon vékony membránon történik, ezért a membrán retenciója nullának tekinthető. Az ún. *effektív* permeabilitás (P_e) viszont figyelembe veszi ezt a jelenséget, azaz a membránban ragadt anyagmennyiséget. Egy további használt fogalom az ún. *intrinsic* permeabilitás (P_o) a töltésmentes forma permeabilitására vonatkozik. Ezek bonyolult számítási módjára itt nem térünk ki, csak utalunk a vonatkozó alap irodalomra [14].

A PAMPA módszer

A PAMPA egy nagy áteresztőképességű, 96 lyukú

mikrolemezekre épülő permeabilitást mérő rendszer (1. ábra), melyet először 1998-ban Kansy és munkatársai [15] publikáltak. A módszer alapja két egymásba illeszkedő 96 lyukú mikrolemez, ahol a felső lemez alján egy PVDF (poli-vinil-difluorin), vagy ritkábban teflon mikroszűrő található, amely immobilizálja a membránt a két vizes fázis között. A mikroszűrőn különböző összetételű membránokat alakíthatunk ki. Így lehetővé válik, a gyomor-bél rendszerre [16-20], a vér-agy gátra [21-23], a bőrre [24] vagy akár más szervre specifikus membrán felépítése, amellyel jobb predikció adható az adott molekula viselkedésére vonatkozóan.

A PAMPA szendvics egy cellájában a szűrőn rögzített membrán két vizes fázist választ el egymástól, a donor fázist, amely a vizsgálni kívánt vegyületet tartalmazza a mérés kezdetén és a fogadó fázist, amely kezdetben tiszta tompító oldat [25, 26]. Ez utóbbi pH-ja általában 7,4, de bizonyos esetekben (pl.: pH függő UV spektrummal rendelkező vegyületek vizsgálatánál) előnyösebb a donor és fogadó fázisokban egyező pH-jú puffert használni (Iso-pH PAMPA módszer). Lehetőség van olyan speciális oldat alkalmazására a fogadó fázisban, amely az albumin vagy más plazmafehérjék adszorbeáló és a vér elszállító funkcióját is képes modellezni azáltal, hogy lecsökkenti a vizsgált vegyület szabad koncentrációját (Acceptor Sink Buffer™). Ennek legfőbb előnye, hogy alkalmazásával jelentősen lecsökkenthető a mérési idő. A donor fázis esetén a pH-választás a különböző módszerek esetén eltérő. Egyes módszerek a fiziológiásan jellemző pH-t (pl.: vékonybél: 5,0; 5,5; vagy 6,5; vér-agy gát: 7,4) választják a donor fázis pH-jának, így azonban nem vesznek figyelembe egy potenciális hibaforrást, ami a nem kevert vizes rétegből adódik és kiküszöbölésének legbiztosabb módja a több pH-n végzett mérés. Rosszul oldódó vegyületek esetén segédoldószer is alkalmazható a donor fázisban, erre a célra 20% acetonnitril alkalmazását publikálták [27].

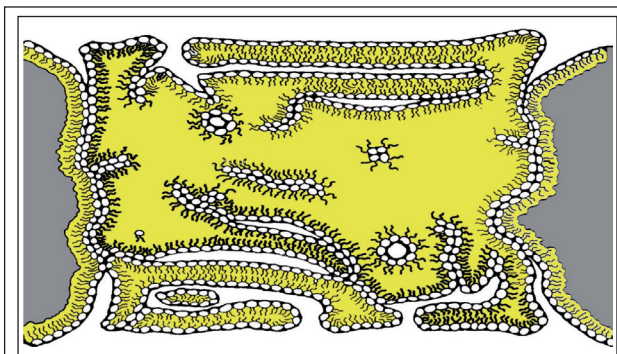
Megfelelő inkubálási idő után, az akceptor fázisban megjelenő minta koncentrációját leggyakrabban UV/VIS módszerrel (plate-reader alkalmazásával) mérjük. Ha a vizsgálni kívánt vegyület magas fajlagos abszorpciókoefficiensű 250 nm feletti hullámhosszon, akkor elegendő a donor fázisban 50-70 μM koncentrációjú oldattal dolgoznunk, ha viszont gyenge vagy alacsony hullámhossznál van elnyelése a molekulának, akkor akár 500 μM koncentrációt is alkalmazhatunk. A pontos koncentrációt nem kell ismernünk, hiszen a permeabilitás egy koncentrációtól független paraméter, ugyanakkor a jó detektálás érdekében érde-

mes inkább magas koncentrációt választani. A koncentráció felső limitje lehet az oldhatósági határ, illetve a detektálási módszer érzékenységenek felső határa.

A kifejlesztése óta eltelt több mint 10 év alatt a PAMPA módszerben alkalmazott membránok összetettsége folyamatosan nőtt, lehetővé téve ezzel a gyógyszerfelszívódás egyre megbízhatóbb előrejelzését. A módszer első leírásakor lecitin (foszfatidil-kolin, foszfatidil-etanolamin, kis mennyiségű foszfatidil-inozitol és koleszterin keveréke) n-dodekános oldatát használták membránalkotóként [15] és a következő néhány évben az ehhez hasonló egyszerű modellek domináltak. Később előtérbe kerültek a biomimetikus módszerek, ahol a cél a modellezni kívánt szövet membránösszetételével azonos, vagy arra a lehető legjobban hasonlító membrán kialakítása volt. A biomimetikus modellek közé tartozik a gyomor-bél rendszer [17, 28] és a vér-agy gát [21, 23] több modellje is. A biomimetikus modellek korrelációja humán eredményekkel általában szoros, a determinációs együttható (R^2) 0,85-0,93 közötti. Meg kell azonban jegyezni, hogy ezek gyakran *in combo* modellek, azaz nem csak a mért permeabilitást, hanem a molekulák valamilyen számított paraméterét is figyelembe vevő többváltozós lineáris regresszióval kiegészített modellek.

A mikroszűrőkre felépített membránok szerkezetéről nem áll rendelkezésre egyértelmű információ. Egyes korai feltételezések szerint egy kettős réteg épül fel a pórusokban [29], jelenlegi felfogásunk szerint nem alakul ki vagy csak kevés helyen klasszikus értelemben vett kettősréteg, a szerkezet inkább úgy képzelhető el, mintha a foszfolipidek a n-dodekán (vagy egyéb használt apoláris oldószer) kisebb-nagyobb cseppjeit vennék körül a mikroszűrő belsejében, vagy esetleg annak felületén is (2. ábra).

A permeabilitás kinetikai paraméter, azaz az



2. ábra: A PAMPA membrán feltételezett szerkezetének sematikus ábrája. A sárga szín a n-dodekánt jelöli. (Avdeef, 2003)

időre normalizált mennyiség, tehát a mérési idő hossza nem befolyásolja az eredményt. Ez az állítás abban az esetben igaz, ha feltételezzük, hogy az úgynevezett késleltetési idő (τ_{LAG} ; az az idő, ami ahhoz szükséges, hogy a membrán telítődése után a vegyület megjelenjen a fogadó oldalon) pillanatszerű vagy nagyon rövid a teljes inkubációhoz képest, tehát a membrán gyorsan telítődik a vizsgált anyaggal és megjelenik a fogadó oldalon. Ez a feltétel teljesül, mivel a PAMPA mérésekben a késleltetési idő 20 perc körülinek adódott [14, 30], ami elég rövidnek tekinthető és így módon elhanyagolható.

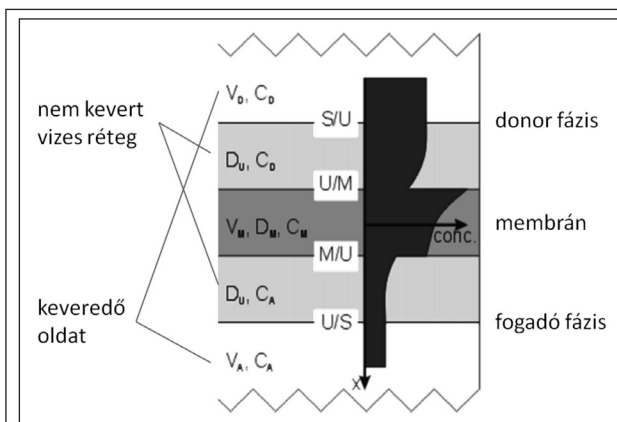
A nem kevert vizes réteg jelentősége

A PAMPA módszerrel mért permeabilitás esetében kulcsfontosságú a nem kevert vizes réteg (továbbiakban NKVR) hatásának megértése és kiküszöbölésének lehetséges módja, ezért az alábbiakban e kérdéssel részletesen foglalkozunk.

A PAMPA mérőcellában a membrán mindkét oldalán vizes fázis található, mely vizes oldatnak egy része nem, vagy csak nehezen keveredik a folyadékokban fellépő természetes áramlások hatására, tulajdonképpen hozzáragad a membrán felületéhez (3. ábra) [31]. Ezt a jelenséget több szerző tárgyalta nem csak a PAMPA mérések esetén [28, 32-35], hanem sejtes vizsgálatoknál is [36], és létezése elfogadott az emberi gyomor-bél rendszerben is. Ez a vizes réteg hozzájárul a teljes ellenálláshoz, amit a molekulának le kell küzdeniük a membránon való átvitáshoz:

$$\frac{1}{P_e} = \frac{1}{P_u^D} + \frac{1}{P_m} + \frac{1}{P_u^A} \quad (2)$$

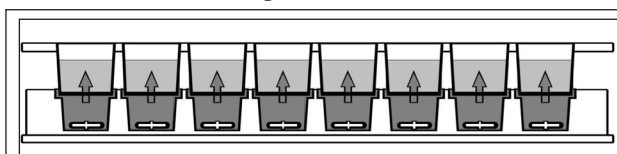
ahol P_e az effektív permeabilitás, P_m a membránon keresztüli permeabilitás, P_u^A és P_u^D pedig a fogadó és donor oldalon levő NKVR keresztüli permeabilitás. A NKVR vastagsága jelentősen eltérő a különböző emberi szövetek környezetében vagy a változó geometriájú *in vitro* permeabilitást mérő cellák esetén és alapvetően függ a membrán közelében levő keveredési folyamatoktól. Míg a bélrendszerben a NKVR vastagsága 30-100 μm , a vér-agy gátnál pedig nulla (előbbi a bél intenzív keverő mozgása, utóbbi a vörös vértetek kapillárison való átrépselődése miatt), addig a PAMPA módszer esetén egyes szerzők néhány 100 μm [32], mások 1500-2000 μm vastag NKVR-t írtak le [14].



3. ábra: A PAMPA mérőcella felépítése. Középen látható a membrán, fölötte a donor fázis, alatta a fogadó fázis. Mindkét vizes fázis egy kevert és egy nem kevert vizes rétegre osztható. A függőleges sötét sáv egy magas permeabilitású vegyület esetén példázza, hogy a permeabilitás folyamatának limitje a nem kevert vizes rétegen keresztüli diffúzió is lehet. (Az ábra a Millipore-tól származik)

A NKVR hatásának csökkentésére több munkacsoport is a mikrolemez rázatását alkalmazta, ez azonban nem bizonyult elég hatékonynak. Igazán megfelelő keverés csak cellánkénti, a folyadék belső mozgó miniatűr keverő segítségével lehetséges (4. ábra), csak így lehet csökkenteni a NKVR vastagságát, akár 25 μm -re.

A (2) egyenletből következik, hogy a teljes rezisztencia ($1/P_e$) egyenlő a membrán rezisztencia ($1/P_m$) és a NKVR-ek rezisztenciájának ($1/P_u^A$ és $1/P_u^D$) összegével. Olyan molekulák esetén, amelyek membránon keresztüli permeabilitása magas (tehát a membrán rezisztenciája számukra alacsony), ott a NKVR rezisztenciája magasabb lehet a membránénál, így a teljes folyamat sebesség meghatározó lépése a NKVR-en keresztüli diffúzió. Az effektív kevertetés is csak csökkenteni tudja a NKVR rezisztenciáját, de nagyon magas membrán-permeabilitású molekulák esetén így is a vékony folyadékrétegen való átdiffundálás marad a limitáló folyamat. A NKVR hatásának teljes kiküszöbölése és így módon pontos kezelése csak elméleti úton lehetséges [14].

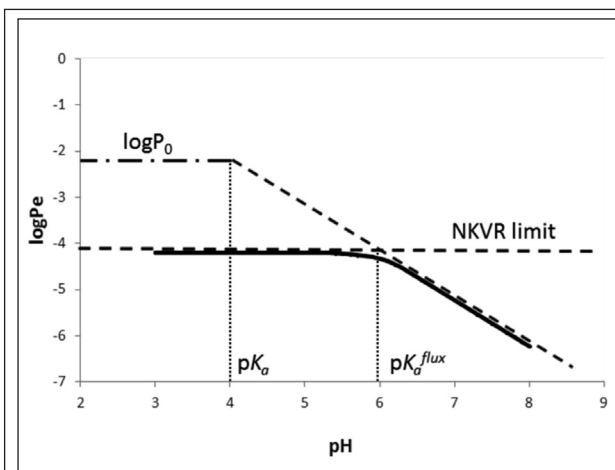


4. ábra: A PAMPA mérésekhez alkalmazható cellánkénti kevertető sematikus felépítése. A keverőkorongok az alsó vizes fázisban forognak körülbelül 2 mm-rel a membrán alatt.

Az elméleti megfontolásokat az 5. ábra segítségével egy egyértékű gyenge sav példáján mutatjuk be, melynek pK_a értéke 4,0. Az 5. ábra a mért *effektív* permeabilitás logaritmusát ábrázolja a donor fázis pH-jának függvényében (folytonos vonal) gradiens-pH módszer esetén. A szaggatott vonal a NKVR limitjét szemlélteti. Ez a limit a vegyület moláris tömege alapján becsülhető meg egy empirikus összefüggés alapján [34]:

$$\log D_{aq} = -4,14 - 0,417 \times \log M_w \quad (3)$$

ahol, $\log D_{aq}$ a vizes rétegen keresztüli diffúziós koefficiens és M_w a moláris tömeg. Ezt a diffúziós koefficiens elosztva a NKVR vastagságával megkaphatjuk azt a permeabilitás értéket, amelynél magasabbat nem mérhetünk a NKVR miatt. Az 5. ábrán a mért értékek mutatják (folytonos vonal), hogy a permeabilitás magas pH-tól alacsony pH felé nő, majd egy törést követően egy plató-fázis következik, amely egybe esik a NKVR limitjével. A pontok pH-függése ionizálható molekulák esetén a pH-megoszlási hipotézis alapján értelmezhető, amely szerint a töltéssel nem rendelkező forma megoszlása (permeabilitása) 3-4 nagyságrenddel nagyobb, mint a töltéssel rendelkező formáé. Ahogy csökken a pH, úgy nő a töltéssel nem rendelkező forma százalékos aránya, így egy -1-es meredekségű egyenest kapunk, míg a plató fázis pedig arra a pH-ra kell, hogy jellemző legyen, ahol a molekula már 100 %-ban töltésmentes formában van. A két egyenes metszéspontjának pedig a pK_a értékkel kell megegyeznie. A példa esetén, ha megvizsgáljuk a két egyenes metszéspontját, akkor azt találjuk, hogy az magasabb pH értéknél van, mint a pK_a . Ennek oka, hogy ahogy nőtt a töltésmentes forma aránya, úgy egy bizonyos pH-érték alatt a folyamat limitáló tényezője egyre erőteljesebben a NKVR-en keresztüli diffúzió lett. Az a pH érték, ahol a két egyenes metszi egymást a pK_a^{flux} érték, amely azt a pH-t mutatja, ahol a folyamat 50 %-ban a membrán és 50 %-ban a NKVR által szabályozott. Ha azonban ismerjük a pontos pK_a -t, akkor a -1-es (bázisok esetén 1-es) meredekségű szakaszt meghosszabbíthatjuk a pK_a értékig, így megkapjuk a plató részhez tartozó pontos permeabilitás értéket is (pont-vonal), amely a töltésmentes forma *intrinsic* permeabilitásával ($\log P_0$) egyezik meg. Ily módon tehát a pK_a ismeretében több, jól kiválasztott pH értéken végezve a méréseket megkapjuk a teljes permeabilitás-pH profilt, amelyről már bármilyen pH értéknél leolvashatjuk



5. ábra: Az ábra egy savi karakterű vegyület effektív permeabilitásának logaritmusát mutatja a pH függvényében. A permeabilitás értéke magas pH-tól alacsony felé haladva nő, majd elér egy plató értéket. A két szaggatott vonal metszéspontja a vegyület pK_a értékével egyezik meg, ha a mérést nem limitálja a nem kevert vizes réteg. Ebben az esetben a mérést limitálja a NKVR, ezért a metszéspont csak a pK_a^{flux} értéket adja meg.

a NKVR által nem terhelt pontos permeabilitás értéket [14].

A bőr-PAMPA (Skin PAMPA™) modell

A bőr-PAMPA modell kialakítása során az volt a célunk, hogy egy nagy áteresztőképességű, biomimetikus, releváns adatbázisokkal fejlesztett és tesztelt, jól standardizált, robosztus bőr-permeabilitás modellt hozzunk létre.

Az adatbázisok kiválasztása

Mivel a leggyakrabban alkalmazott *in vitro* bőrpenetrációt vizsgáló módszer, a Franz diffúziós cella, számtalan, jelentősen eltérő protokollját írták le, ezért a különböző laborokból származó eredményeket nem lehet összehasonlítani. Ebből adódóan a modell felépítésének kezdetén azzal a problémával szembesültünk, hogy az irodalomban nagyon kevés olyan adatkészlet érhető el, amely viszonylag nagyszámú, szerkezetileg heterogén vegyület standardizált körülmények között mért humán bőr-permeabilitás adatait tartalmazza. Ezen hiányosság kezelésére együttműködést alakítottunk ki Teresa Garrigues által vezetett munkacsoporttal (Valenciai Egyetem), akik hét vegyület (diklofenák, furoszemid, naproxen, paracetamol, pefloxacin, teofillin és verapamil) humán bőrön keresztüli *in vitro* permeabilitás vizsgálatát végezték el standardizált körülmények között. A mérések hővel sze-

I. táblázat

Az 1. adatbázisban szereplő vegyületek humán bőr-penetrációs adatai ($\log K_p$) és néhány fontos fizikai-kémiai paraméterük

Vegyületek	pK_a^{14}	$\log P^{14}$	$\log K_p$ [cm/h]
diklofenák	3,99	4,51	-3,09
furoszemid	10,63, 3,52	2,56	-0,91
naproxen	4,18	3,24	-3,77
paracetamol	9,63	0,34	-2,75
pefloxacín	7,80, 6,02	1,07	-2,73
teofillin	8,55	0,00	-2,46
verapamil	9,07	4,33	-2,42

parált hámrétegen történtek, ami kaukázusi rasszba tartozó nők hasáról származott. Ezen (1. adatbázisba tartozó) adatok (I. táblázat) segítségével végeztük a modell fejlesztését.

Munkánk során még további két adatbázist használtunk a módszer validálása céljából. A 2. adatbázist Lee és mtsai által 2010-ben publikált 40 vegyületből választottuk ki, melyek közül 26 te-

kinthető gyógyszer szerűnek és 22 vegyület volt elérhető számunkra a fejlesztés során (II. táblázat). A méréseket női hátról származó „dermatomed” technikával előkészített bőrön végezték, ami azt jelenti, hogy a preparátum tartalmazta a teljes hámot és az írha egy részét is. A donor fázisban a szokványos kísérleti paraméterektől eltérően, pH = 6,4-es puffer oldat és PEG 400 55:45 arányú keverékét alkalmazták, mely elegyből a PEG 400 egy általános félszilárd formulációt volt hivatott modellezni.

Annak vizsgálatára, hogy a különböző bőr-preparátumok közül melyik típust képes legjobban modellezni az általunk fejlesztett rendszer a Guy és Hadgraft által publikált (3.) adatbázis (III. táblázat) bizonyult a legjobb viszonyítási alapnak, amely 22 gyógyszer szerű vegyület penetrációs adatait tartalmazza [12]. Ezen adatokat négy csoportba sorolva állt rendelkezésünkre olyan adatbázis, amely segítségével a különböző preparátumok esetén vizsgálhattuk a korrelációt saját eredményeinkkel.

II. táblázat

A 2. adatbázisban szereplő vegyületek humán bőr-penetrációs adatai ($\log K_p$), néhány fontos fizikai-kémiai paraméterük, valamint az elektrosztatikus potenciáljuk maximum értéke

Vegyületek	pK_a^{14}	$\log P^{14}$	$\log K_p$ [cm/h]	Elektrosztatikus potenciál maximuma (MMFF94s)
atenolol	9,54	0,22	-1,00	0,238
fenazon	1,44	0,56	-0,15	0,221
furoszemid	10,63; 3,52	2,56	-1,41	0,376
hidrokortizon	-	1,55	-1,77	0,289
indometacin	4,42	3,51	-0,40	0,185
karbamazepin	-	2,45	0,18	0,169
ketoprofen	3,98	3,16	-0,31	0,278
klóramfenikol	-	1,14	-1,17	0,320
klórpromazin	9,24	5,40	0,01	0,139
koffein	-	-0,07	0,14	0,220
kortikoszteron	-	1,94	-0,89	0,305
lidokain	7,95	2,44	0,25	0,129
metoprolol	9,56	1,95	-0,60	0,229
nifluminsav	6,01	3,88	-0,27	0,310
omeprazol	7,08	1,80	-1,02	0,254
progeszteron	-	3,48	1,08	0,183
propranolol	9,53	3,48	-0,85	0,227
szulpirid	9,10	1,11d	-1,48	0,240
terbutalin	11,02; 9,97; 8,67	-0,08	-1,68	0,246
tesztoszteron	-	3,32	0,64	0,231
verapamil	9,07	4,33	-0,36	0,202
warfarin	4,82	3,54	-0,62	0,210

III. táblázat

A 3. adatbázisban szereplő vegyületek pK_a értéke, humán bőr-penetrációs adatai ($\log K_p$), és a penetrációmérés fontosabb kísérleti körülményei

Vegyületek	pK_a^{14}	Bőr-preparátum típusa	Inkubációs hőmérséklet [°C]	Donor fázis pH-ja	$\log K_p$ [cm/h]
diklofenák	3,99	epidermis	37	4,00	-1,740
fentanil	8,44	epidermis	37	7,40	-1,810
indometacin	4,42	epidermis	37	4,42	-1,830
kortikoszteron	-	epidermis	39	7,40	-2,604
naproxen	4,18	epidermis	37	4,18	-1,418
piroxikám	5,07; 2,33	epidermis	37	5,07	-2,469
szalicilsav	13,13; 2,88	epidermis	37	2,88	-1,517
hidrokortizon	-	epidermis	26	nincs adat	-5,523
kortikoszteron	-	epidermis	27	7,40	-3,189
ösztadiol	10,46	epidermis	26	nincs adat	-3,523
ösztriol	10,38	epidermis	26	nincs adat	-4,398
progeszteron	-	epidermis	26	nincs adat	-2,824
tesztoszteron	-	epidermis	26	nincs adat	-3,398
hidrokortizon	-	SC	25	nincs adat	-5,550
prednizolon	-	SC	25	nincs adat	-4,350
tesztoszteron	-	SC	25	nincs adat	-3,070
triamcinolon	-	SC	25	nincs adat	-5,400
aminofenazon	5,06	teljes bőr	37	7,94	-2,991
fenazon	1,44	teljes bőr	37	7,60	-4,182
ibuprofen	4,45	teljes bőr	37	4,70	0,155
indometacin	4,42	teljes bőr	37	4,44	0,009
ketoprofen	3,98	teljes bőr	37	5,15	-0,595

A modell felépítése

A modell felépítése során az alábbi általános protokollt használtuk.

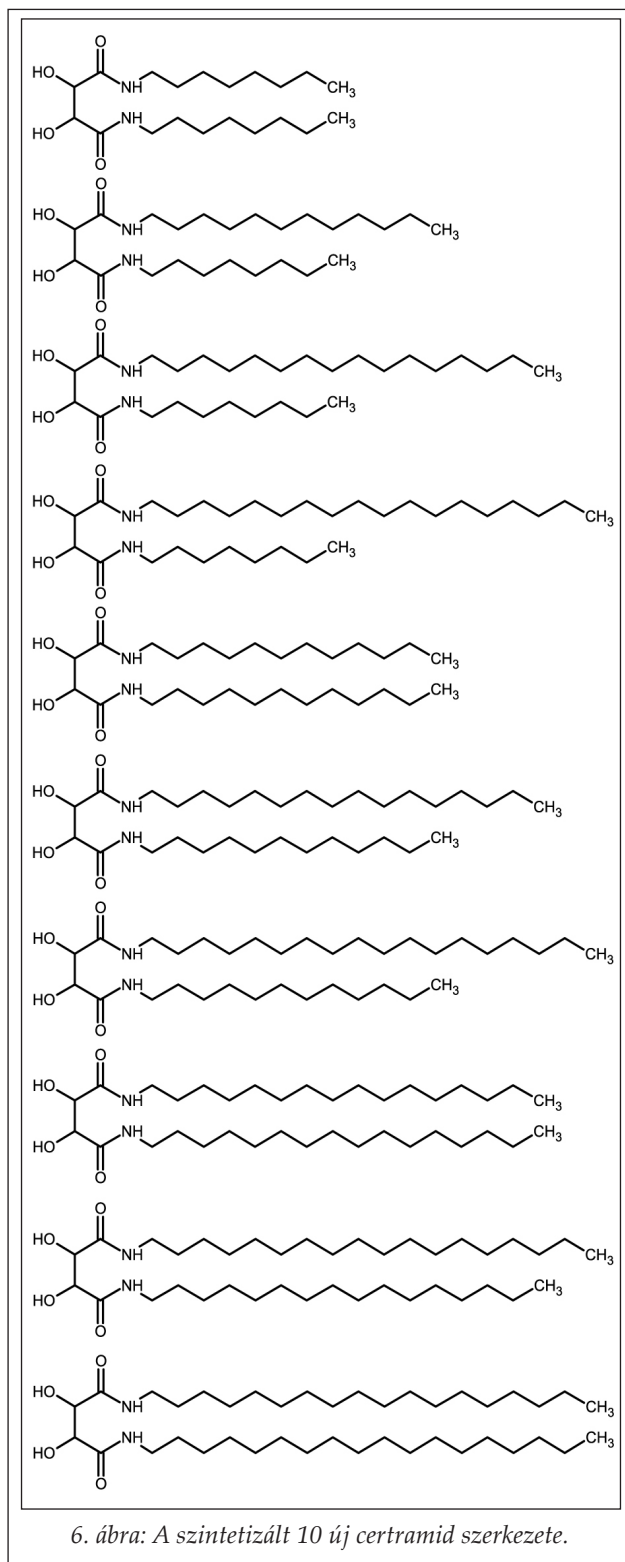
A permeabilitás mérések a pION 96 cellás PAMPA szendvics mérőlemezekon készültek, amik 96 cellás donor mérőlemezről és szűrőmembránnal ellátott 96 cellás fogadó mérőlemezről épültek fel. Az abszorbancia-méréshez UV mérőlemezeket használtunk (Greiner Bio-one; UV-star, tiszta, sík, félterületű), a mérések Tecan Infinite M200 UV-plate readerrel 230 és 500 nm között történtek, amit a PAMPA Explorer™ software vezérelt. A mérés szobahőmérsékleten zajlott ($25 \pm 0,5^\circ\text{C}$), amit a Lauda eco line E100 termosztát biztosított. A mérési eredmények kiértékelését a PAMPA Explorer™, a PAMPA Evolution™ és a pCEL-X™ software-ek segítségével végeztük el.

A modellt felépítő elemeket úgy választottuk ki, hogy azok a lehető leghasonlóbbak legyenek a bőr barrier funkciójáért leginkább felelős *stratum*

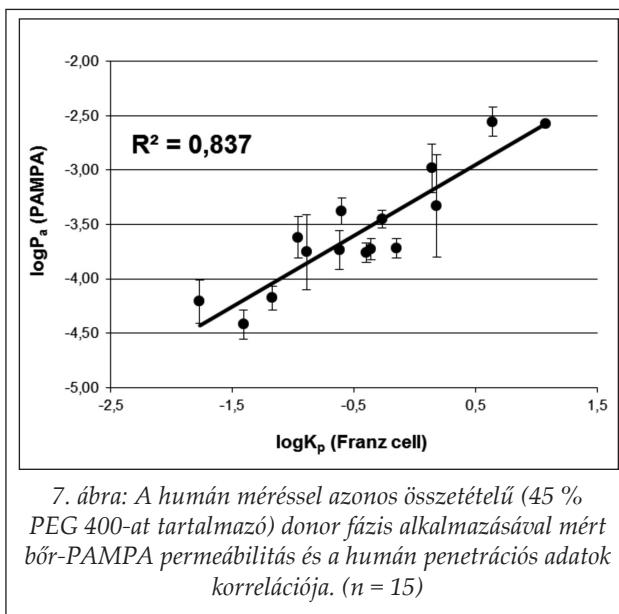
corneumhoz, így koleszterint és származékait, zsírsavakat, valamint ceramid analóg vegyületeket használtunk a mesterséges membrán kialakításához. Az így kapott biomimetikus modellben a vegyületek az természeteshez hasonló fizikai-kémiai környezetben diffundálnak, így a humán bőrön tapasztaltnal jól korreláló viselkedés várható tőlük.

Miután a természetes membránalkotó ceramidok magas áruk és instabilitásuk miatt nem alkalmasak nagy áteresztőképességű modellben való felhasználásra, létrehoztunk egy vegyületcsoportot a ceramidok helyettesítésére a membránban. Ezeket a vegyületeket, amelyek a borkósav hosszú alifás aminokkal amidált származékai, certramidoknak neveztük el. 10 különböző szerkezetű certramidot szintetizáltunk (6. ábra) és szisztematikus vizsgálatok alapján választottuk ki a legmegfelelőbb anyagot, mely a C8-C18-as analógnak bizonyult.

A modell kialakításának következő lépéseként a rendszer hidofil karakterét erősítettük, hiszen



kisméretű, poláris vegyületeknek (pl.: koffein) is át kell jutniuk a bőr barrierén. Ehhez a modell legapolárisabb összetevőjét, a n-dodekánt cseréltük le egy nála kissé polárisabb karakterű anyagra, a szilikon olajra, amely jobban segítette a víz beépülését és a hidrofil jelleg kialakulását.

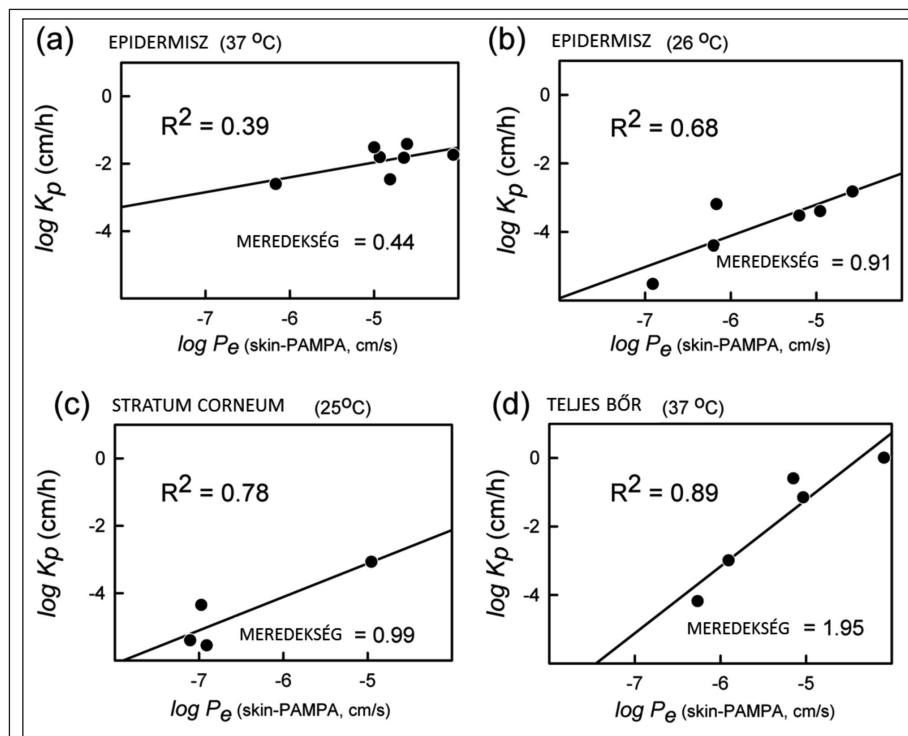


A membrán fejlesztésének eddig ismertett lépcsői során mindvégig egyenlő mennyiségű koleszterint és szabad zsírsavat alkalmaztunk. Mivel a *stratum corneum* körülbelül 2,3-szer több szabad zsírsavat tartalmaz, mint koleszterint, a továbbiakban felderítettük a koleszterin és szabad zsírsavak ideális arányát és azt találtuk, hogy a fiziológiai összetételhez hasonló arány esetén mutatkozik a legmagasabb korreláció a humán bőrön mért adatokkal.

A modell paramétereinek optimalálása után ezt a membránt tekintjük az elérhető legjobbnak, így további vizsgálataink ezen összetétel tulajdonságainak feltárását célozták. A modellt bőr-PAMPA-nak (Skin PAMPA™) neveztük el.

A modell korrelációja humán bőrön kapott adatokkal

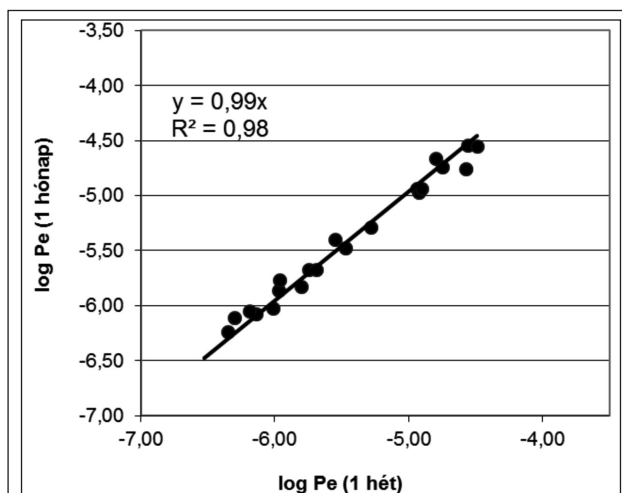
Elsőként a donor fázisban PEG 400-at tartalmazó 2. adatbázissal való korrelációt mutatjuk be, ahol a becslés jószágának vizsgálata mellett célunk volt a PEG 400 PAMPA permeabilitást befolyásoló hatásának tanulmányozása is. Több irodalmi forrás is említi, hogy a nem-ionos emulgenseknek (pl.: poliolkok) jelentős és vegyülettől függően változó hatásuk lehet a penetrációra. A hatás felderítéséhez olyan bőr-PAMPA vizsgálatot végeztünk, amelyben a donor fázis összetétele pontosan megegyezett a humán vizsgálatoknál használt donor fázissal. A kapott értékek humán adatokkal való összevetése (7. ábra) azt mutatja, hogy azonos kísérleti körülményeket alkalmazva a humán mérések és a bőr-PAMPA mérések kiváló korrelációt



8. ábra: A bőr-PAMPA modellel kapott eredmények az 'a' eset kivételével jó egyezést mutatnak a humán bőrön mért in vitro adatokkal, azonban a csoportok kis elemszáma miatt statisztikai következtetést nem vonhatunk le a korrelációkból, azok csupán tájékoztató jellegűek.

mutatnak, ami bizonyítja a bőr-PAMPA módszer használhatóságát, ugyanakkor felhívja a figyelmet az azonos kísérleti körülmények fontosságára két módszer összehasonlítása során.

A 3. adatbázissal azt vizsgáltuk, hogy a modell



9. ábra: A kombinált eltarthatósági és ismételhetőségi vizsgálat azt során nyert grafikon azt mutatja, hogy az egy hétig és az egy hónapig tárolt Skin PAMPA mérőlemezeken kapott eredmények kiváló korrelációban vannak egymással, tehát az eltérő tárolási idő ellenére hibahatáron belül egyező eredményeket kaptunk.

előrejelző-képességét mennyire befolyásolja az alkalmazott bőr-preparátum típusa. Ennek felderítésére a négy csoportba sorolt humán adatok (III. táblázat) és a bőr-PAMPA membránon kapott eredmények összehasonlítását végeztük el (8. ábra). A korrelációs adatok alapján azt a következtetést vonhatjuk le, hogy a bőr-PAMPA modell valószínűleg a teljes bőr tulajdonságait modellezi a legjobban, azonban az egyes csoportok alacsony vegyületszáma miatt a következtetések statisztikailag nem tekinthetők megalapozottak, ugyanakkor jó támpontként szolgálnak az esetleges felhasználók részére.

A modell robusztussága és reprodukálhatósága

A módszer teljesítőképességének jellemzésére vizsgáltuk az ismételhetőségét és a membrán stabilitását szobahőmérsékleten. Az elkészített bőr-PAMPA membránokat egy hétig, illetve egy hónapig tároltuk, majd ugyanazon 21 vegyület permeabilitását mértük meg teljesen megegyező körülmények között. A kapott eredményeket egymás függvényében ábrázolva azt találtuk, hogy az adatok korrelációja kiváló ($R^2 = 0,98$), és a regressziós egyenes meredeksége is közel van az elméleti 1-hez (0,99), amelyekből következik, hogy a membrán szobahőmérsékleten legalább egy hónapig stabil, valamint a módszer ismételhetősége megfelelő (9. ábra).

IV. táblázat
Laboratóriumok közötti összehasonlítás

Vegyületek	$\log P_e$	
	Semmelweis Egyetem	BASF
atenolol	<-6,0	-6,38
klórpromazin	-4,94	-5,04
nifluminsav	-5,59	-5,80
piroxikám	-5,63	-5,56
progeszteron	-5,00	-5,04
verapamil	-5,40	-5,50
warfarin	-5,86	-6,02

A laboratóriumok közötti reprodukálhatóságot a BASF ludwigshafen-i kutatócentrumának bőr-permeabilitással foglalkozó kutatóival együtt vizsgáltuk, akik az általunk biztosított bőr-PAMPA modellen megvizsgálták 7 vegyület permeabilitását. Az eredmények jó egyezést mutattak az általunk mért adatokkal (IV. táblázat).

Összegzés

A bőr-PAMPA modell fejlesztésével célunk egy robosztus, jól reprodukálható, egyszerű és költség-hatékony rendszer kialakítása volt, amely ugyanakkor jól modellezi a humán bőrt és így megfelelő előrejelzést szolgáltat a gyógyszerek és kozmetikumok bőrön keresztüli felszívódásra. A modellt 3 különböző forrásból származó adathalmaz segítségével fejlesztettük és teszteltük, megvizsgáltuk homogenitását, ismételhetőségét, reprodukálhatóságát, valamint eltarthatóságát is. A kialakított biomimetikus modell a tesztek alapján képes az *in vitro* humán bőrön kapott adatok becslésére, így jó alternatívája lehet ezeknek a bőrön keresztüli permeabilitás vizsgálatában. Mivel legújabb, jelen közlemény kereteit meghaladó vizsgálataink alapján félszilárd gyógyszerformák tanulmányozására is alkalmas a rendszer, így készítményfejlesztésre, valamint a készítmény egyes összetevőinek a permeabilitásra gyakorolt hatásának vizsgálatára is használható.

Jelen közlemény alapjául az elmúlt 4 évben megjelent 4 közlemény szolgált. [37-40]

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetüket fejezik ki az Országos Tudományos Kutatási Alapprogramok részére a kutatás pénzügyi támogatásáért. (OTKA K 78102)

Irodalom

1. Marks, R.: J. Nut. 134, 2017-2021 (2004).
2. Holowatz, L.A. és W.L. Kenney.: J. App. Phys. 109, 1538-1544 (2010).
3. Elias, P.M. és G.K. Menon.: Adv. Lip. Res. 24, 1-26 (1991).
4. Downing, D.T.: J. Lip. Res. 33, 301-313 (1992).
5. Madison, K.C. és mtsai.: J. Inv. Derm. 90, 110-116 (1988).
6. Norlén, L.: Int. J. Cos. Sci. 29, 335-352 (2007).
7. Norlén, L. I. Plasencia, és L. Bagatolli.: Int. J. Cos. Sci. 30, 391-411 (2008).
8. Pilgram, G.S.K., és mtsai.: J. Inv. Derm. 113, 403-409 (1999).
9. Norlén, L.: Molecular structure of the SC lipids in vivo., Skin Forum 12th Annual Meeting 2011.
10. Schröter, Molecular structure of the SC lipids in vitro., Skin Forum 12th Annual Meeting 2011.
11. Bouwstra, J.A. és M. Poncet.: Biochim. Biophys. Act. - Biomembranes. 1758, 2080-2095 (2006).
12. Hadgraft, J. és R. Guy.: Biotech. Gen. Eng. Rev. 21, 183-193 (2004).
13. Csizmazia, E. és mtsai.: Act. Pharm. Hung. 82, 15-22 (2012).
14. Avdeef, A.: Absorption and Drug Development. Wiley, 2003.
15. Kansy, M., F. Sennner, és K. Gubernator.: J. Med. Chem. 41, 1007-1010 (1998).
16. Zhu, C., és mtsai.: Eur. J. Med. Chem. 37, 399-407 (2002).
17. Avdeef, A., és mtsai.: J. Pharm. Sci. 96, 2893-2909 (2007).
18. Chen, X., és mtsai.: Pharm. Res. 25, 1511-20 (2008).
19. Sugano, K., és mtsai.: Int. J. Pharm. 257, 245-251 (2003).
20. Galinis-Luciani, D., L. Nguyen, és M. Yazdani.: J. Pharm. Sci. 96, 2886-2892 (2007).
21. Di, L., és mtsai.: Eur. J. Med. Chem. 38, 223-232 (2003).
22. Carrara, S., és mtsai.: Int. J. Pharm. 345, 125-33 (2007).
23. Tsinman, O., és mtsai.: Pharm. Res. 28, 337-63 (2011).
24. Ottaviani, G., S. Martel, és P.A. Carrupt.: J. Med. Chem. 49, 3948-3954 (2006).
25. Avdeef, A., és mtsai.: Eur. J. Pharm. Sci. 24, 333-49 (2005).
26. Kansy, M., A. Avdeef, és H. Fischer.: Drug Disc. Today: Technologies. 1, 349-355 (2004).
27. Ruell, J.A., O. Tsinman, és A. Avdeef.: Chem. Pharm. Bull. 52, 561-565 (2004).
28. Sugano, K., és mtsai.: Int. J. Pharm. 241, 241-251 (2002).
29. Thompson, M., R.B. Lennox, és R.A. McClelland.: Anal. Chem. 54, 76-81 (1982).
30. Cools, A.A. és L.H.M. Janssen.: J. Pharm. Pharm. 35, 689-691 (1983).
31. Gutknecht, J. és D.C. Tosteson.: Science. 182, 1258-1261 (1973).
32. Wohnsland, F. és B. Faller.: J. Med. Chem. 44, 923-930 (2001).
33. Avdeef, A., P.E. Nielsen, és O. Tsinman.: Eur. J. Pharm. Sci. 22, 365-374 (2004).
34. Ruell, J.A., K.L. Tsinman, és A. Avdeef.: Eur. J. Pharm. Sci. 20, 393-402 (2003).
35. Velický, M., és mtsai.: Pharm. Res. 27, 1644-1658 (2010).
36. Karlsson, J. és P. Artursson.: Int. J. Pharm. 71, 55-64 (1991).
37. Sinkó, B., és mtsai.: Chem. Biodiv. 6, 1867-1874 (2009).
38. Sinkó, B., és mtsai.: Molec. 15, 824-833 (2010).
39. Reis, J.M., és mtsai.: Min. Rev. Med. Chem. 10, 1071-1076 (2010).
40. Sinkó, B., és mtsai.: Eur. J. Pharm. Sci. 45, 698-707 (2012).

A MAGYAR GYÓGYSZERÉSZTUDOMÁNYI TÁRSASÁG
ELNÖKSÉGE,
A TÁRSASÁG TITKÁRSÁGA
ÉS AZ ACTA PHARMACEUTICA HUNGARICA SZERKESZTŐI
KÖSZÖNTIK KEDVES OLVASÓINKAT.



Boldog Új Esztendőt,
valamint szakmai törekvéseik
megvalósításához sok sikert kívánunk!

Természetes alapú gyógyszerészeti polimerek, kémiai módosításuk lehetőségei és a módosított segédanyagok alkalmazhatósága

SEBE ISTVÁN, SZABÓ BARNABÁS*, ZELKÓ ROMÁNA

Richter Gedeon Nyrt., Termékfejlesztési Igazgatóság, 1103 Budapest, Gyömrői út 17-21.

*Levelezési cím: szabobarna@pharma.semmelweis-univ.hu

Summary

Sebe, I., Szabó, B., Zelkó, R.: *Bio-based pharmaceutical polymers, possibility of their chemical modification and the applicability of modified polymers*

Different types of polymers are widely used in biomedical, pharmaceutical and cosmetic purposes. Their applications are curbed, if the polymers can not break down by the body or if the polymer itself is harmful or decompose to harmful material. Authors provide an overview of different types of pharmaceutical polymers of various sources, of the structural characterization and possibilities of their chemical modification and of the classical and instrumental analytical examination methods. The paper deals with the limitations of the use of biopolymers, as well.

Keywords: pharmaceutical polymers, chemical modification, bio-based polymers, life cycle assessment

Összefoglaló

Különböző típusú polimereket széles körben alkalmaznak orvosi biológiai, gyógyszerészeti és kozmetikai célra. Ezen alkalmazásaiknak gátat szab, ha a polimert a szervezet nem képes lebontani, illetve ha maga a polimer ártalmas, vagy ártalmas anyagokra bomlik. A szerzők közleményükben áttekintést adnak a különböző eredetű gyógyszerészeti polimerek típusairól, szerkezeti jellemzőiről, a kémiai módosítás lehetőségeiről, valamint klasszikus és műszeres vizsgálati módszereikről. A dolgozat foglalkozik a biopolimerek alkalmazásának korlátaival is.

Kulcsszavak: gyógyszerészeti polimerek, kémiai módosítás, biológiai eredetű polimerek, életciklus-értékelés

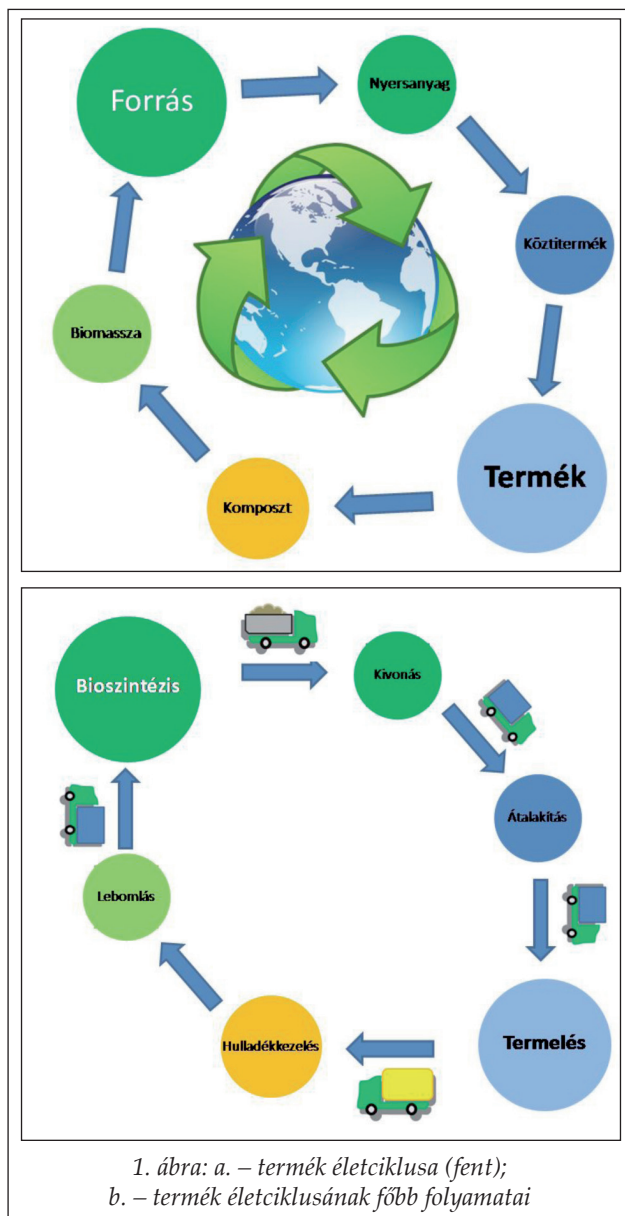
Bevezetés

Az ismert fosszilis források (kőolaj, földgáz) a jelenlegi kitermelés és fogyasztás mellett 35-50 éven belül teljesen kimerülnek [1]. Ahogy az energiatermelésben, úgy a vegyiparban is szükségessé vált a hagyományos források, megújuló, újrahasznosítható, komposztálható, fenntarthatóbb formákra való cseréje. A hatóanyagok (*active pharmaceutical ingredient*, API) esetében a természetes eredetű molekulákra, illetve biotechnológiai előállításukra egyre nagyobb figyelem összpontosul [2], ahogy a szintetikus eredetű kismolekulák kutatása egyre kevesebb új hatásos vegyületet eredményez. A biológiai nem lebomló API-k ráadásul jelentősen szennyezik a környezetet. A felszíni vizekből (így a csapvízből is), a talajból, illetve környező élővilág egyedeiben akkumulálódva egyre több, egyre nagyobb mennyiségű gyógyszer-molekula mutatható ki. A folyóvizekben megtalálható hatóanyag száma átlagosan is eléri a 100-at, köztük szteroid hormonok, béta-blokkolók, altatószerek, antiepileptikumok és szelektív szerotonin visszavétel gátlók is megtalálhatók [3]. Az évi 181 millió tonnás

szintetikus polimertermelés [4] gyártásának, hulladékkezelésének környezetszennyező hatása miatt növekszik az igény és kutatási aktivitás a természetes és a természetes alapú polimerek alkalmazására mind csomagolóanyagként [5], mind hatóanyag-leadó rendszerként. A természetes, illetve az azok módosításával nyerhető polimerek alkalmazása kisebb ökológiai lábnyomuknak köszönhetően közvetve csökkenti a bolygó klímájának változásáért részben felelős üvegházhatást [6], a felszíni vizek és a talaj szennyezettségét. E polimerek előnyei a mesterséges rendszerekkel szemben a magasabb árfekvés ellenére is az életciklus-értékelés és a kockázat-értékelés módszereivel meghatározhatók, azonban gyártásuk és alkalmazásuk még gyerekcipőben jár, volumene alig éri el a szintetikus polimerek 1%-át (300 ezer tonna/év) [4].

A fenntarthatóság vizsgálata – életciklus-értékelés

Az életciklus-értékelés (*life cycle assessment*, röviden LCA) a fenntarthatóság vizsgálatának jól használható, de nehezen definiálható módszere.



Az LCA a vizsgált termék (áru vagy szolgáltatás) teljes életciklusán keresztül (1.a. ábra), az előállítástól a hulladékkezelésig elemzi a lehetséges környezeti hatásokat, a környezet közvetlen és közvetett igénybevételét, úgymint a termelt üvegházhatást okozó gázok mennyiségét (*carbon footprint*) és a vízfelhasználást (*water footprint*). Segítségével a környezeti terhelés szempontjából azonosíthatók a kritikus folyamatok (1.b. ábra), összehasonlíthatók a hasonló rendeltetésű termékek [7]. Általában a környezetet nagymértékben károsító iparágak, az energiaipar, a gépgyártás, valamint a hulladékgazdálkodás területén születnek tanulmányok, azonban a borászat [8], polimertechnológia (polisztirol életciklusa [9]) területén is végeztek kutatásokat.

Az elkészült tanulmányok alapján kijelölhetők fejlesztések jövőben megvalósítandó környezettudatos, "ZÖLD" irányvonalai, úgymint az alternatív alapanyagok felhasználása, modern gyártási technológiák alkalmazása, újrafelhasználás, korszerű csomagolóanyagok, szállítórendszerek kialakítása [10]. A módszer segítséget nyújt az új anyagok, módszerek hatásainak értékelésében, a meglévőkkel való összehasonlításában.

A gyógyszerészeti polimerek csoportosítása eredetük szerint

Természetes polimerek

A természetes, nagy molekulatömegű anyagokról először 1920-ban *Hermann Staudinger* állította, hogy kisebb, ún. monomer egységekből épülnek fel, amelyeket a korábbi elképzelésektől ellentétben nem csak másodlagos erők, hanem kovalens kötések kapcsolnak össze [11].

Felhasználásukat a rossz mechanikai tulajdonságaik, biodegradabilitásukból következő kis biológiai ellenálló képességük, nehezen reprodukálható minőségük és sok esetben kis vízdékonyságuk limitálja.

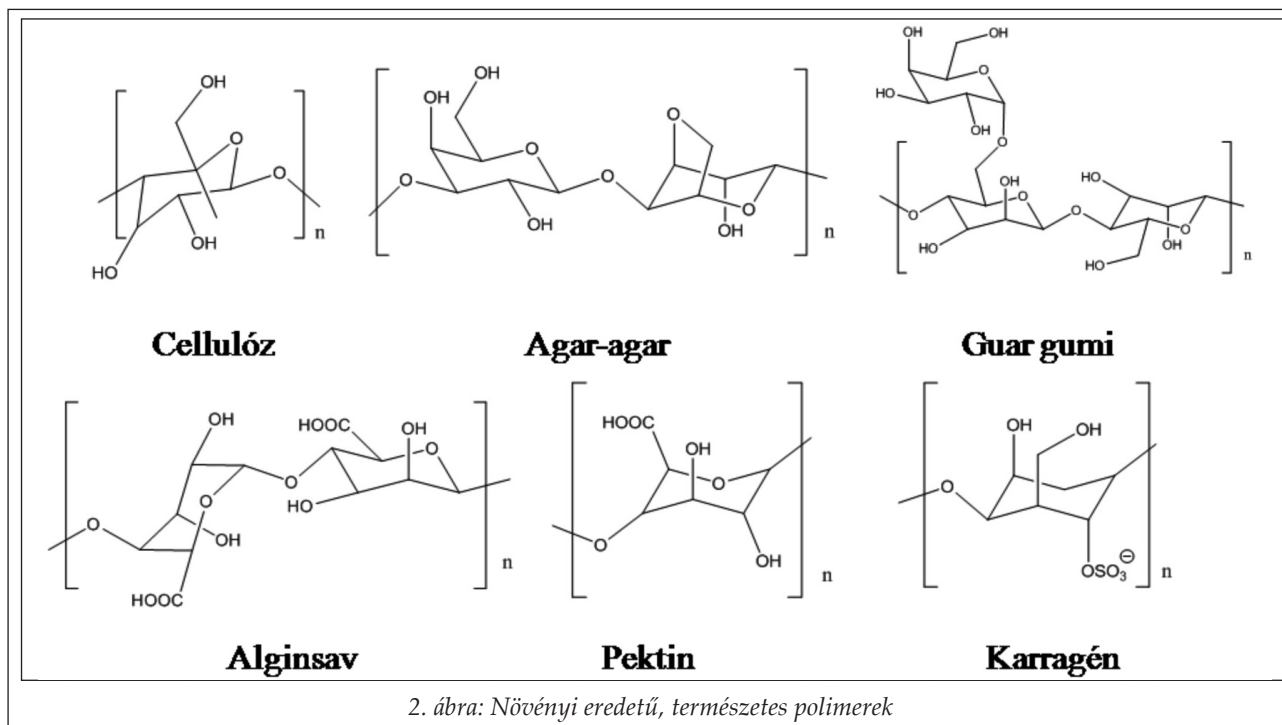
A természetes polimereket forrásuk szerint általában 4 csoportba osztják: növényi (mezőgazdasági), állati, tengeri és mikrobiális eredetűre. A tengeri eredetűek (*marine source*) valójában szintén állati eredetűek, bár pl. a kitozán előállítható a gombák *Zygomycota* törzséből is, jellemzően mégis a rákok kültakarójából nyert kitinből állítják elő [12].

Növényi eredetű polimerek

A legfontosabb növényi eredetű polimerek monomer egységeinek szerkezete a 2. ábrán látható.

Keményítő

A keményítő jellemzően ezres nagyságrendű monomerből, amilóz és amilopektin egységekből felépülő poliszacharid. Számos természetesen előforduló nagy mennyiséget tartalmaz, leggyakrabban kukoricából [13,14] vagy burgonyából [15] előállított formáit tanulmányozzák és alkalmazzák, de számos tudományos közlemény foglalkozik rizs, banán [14] és tápióka [16] keményítővel. Nagy molekulatömege miatt vízdékonysága erősen korlátozott, de olcsón, nagy mennyiségben való előállíthatósága és több tanulmány alapján a belőle készített termék stabilitására tett jótékony hatása módosított



formáiban kedvelt polimerré teszi. Tabletta és kapszula formulációk leggyakoribb segédanyaga. Fizikai (előszelatinizált) és kémiai (hidrolizált, acetilált, éteresített, észterezett, keresztkötött) származékai kitűnő ellenálló képességgel rendelkeznek mind pH, mind mechanikai és hőhatásokkal szemben [13], de nedvességre érzékenyek [17]. Rugalmassága és nedvességtűrő képessége növelhető szintetikus (de biodegradálható) polimerekkel (pl. polikaprolaktonnal) való kompozitképzéssel [17].

Cellulóz

A cellulóz a természetben előforduló leggyakoribb poliszacharid [18]. Lineáris, el nem ágazó polimerláncjai párhuzamosan futó láncok kristályos, mikroszálak szerkezetet alkotnak a növények sejtfalában. A fából vagy gyapotból kinyert cellulóz aprítva, illetve sósavas kezelés után mikrokristályos cellulózként (MCC) kedvelt, nem-vízoldékony gyógyszerészeti segédanyagok mind direkt préseléses, mind granulációs technikához [19]. Cellulóz-acetátként széleskörűen alkalmazható, de szubsztituáltsági fokától (*degree of substitution*, DS) függően veszít biológiai lebontásából [17].

Pektin

A pektin citrusfélékből, illetve almából nyerhető, részlegesen észterezett, 200-1000 monomer egy-

ségből (főként D-galakturonsavból) felépülő lineáris poliszacharid [19]. A vízoldékonyság polimer alginátokhoz hasonlóan térhálósítható, többértékű kationok jelenlétében gélesedik, ezzel az hatóanyagleadás retardizálható. A pektint a vastagbél enzimei bontják, nem vízoldékony segédanyaggal (pl. etil-cellulózzal) colon-specifikus hatóanyagleadás érhető el [20]. Intravénásan adagolható, gyorsítja a vérárvadást, kísérletek során a vér koleszterinszintjét is csökkentette [21].

Agar-agar

Az agar, más néven agar-agar, japán vagy kínai halenyv (*japanese* vagy *chinese isinglass*), illetve élelmiszeripari alkalmazására utalva vegetáriánus zselatin [22]. Természetes poliszacharidként szerkezeti heterogén, hagyományosan géles (agaróz) és nemgélesedő (metilált) frakcióra (agaropektin) bontható [23]. Mikrobiológiai, rovar és növényi táptalajok kedvelt alkotóeleme, mivel átlátszó stabil gél alkot és a legtöbb baktérium nem rendelkezik a lebontásához szükséges agaráz enzimaktivitással [24]. Az élelmiszeripar kedvelt adalékanyaga (E406, sűrítő, gélképző), illetve a rendőrségi nyombiztosításban is alkalmazzák [25].

Guar gumi

A guar gumi (*guar gum*) az Indiában, Pakisztánban és az Egyesült Államok észak-nyugati részén ho-

nos guarbab nedvéből nyerhető. Szerkezetileg egy lineáris 1-4-polimannóz, amelyen átlagosan minden második monomer 6-os szénatomja galaktózzal szubsztituált (galaktomannán szerkezet). Hideg vízben is gyorsan oldódik, már kis koncentrációban is rendkívül nagy viszkozitású [26], szilárd gyógyszerformákban kötőanyagként és dezintegránsként, bevonatként, folyadék rendszerekben szuszpendáló, stabilizáló ágensként, állományjavítóként (sűrűsítő anyag) alkalmazzák [21].

Alginátok

Az alginsav a barna algából (*brown seaweed*) előállítható lineáris poliszacharid kopolimer. Na-só formájában elterjedt bioadhezív, sűrítő, gél- és filmképző segédanyag [26]. Főként orális adagolású gyógyszerformákban alkalmazzák, gélként, illetve mukoadhezív filmként, azonnal oldódó és szabályozott hatóanyagleadású rendszerekben. Oldódása Ca-ionokkal lassítható, oldatát CaCl_2 oldatba csepegtetve mikrokapszulázható, illetve szövetékként sebfedő anyagként használható [27]. Természetes szénhidrátként megfelelő körülményeket biztosít érzékeny hatóanyagoknak (pl. fehérjéknek), így ezek formulálásában is kedvelt segédanyag [28].

Karragén

A karragén vörös hínárból (*red seaweed*) kivonható kéntartalmú (szulfonsavészter típusú) poliszacharid. Több mint 1000 monomeregységből épül fel, változatos molekuláris szerkezetű polimer, 3 fő szerkezeti családba sorolható. A lambda-család viszkozus oldatot, a kappa-forma rideg, míg az iota-típus elasztikus gél képez [26]. Alkalmazása elsősorban zselésítő anyagként, stabilizátorként történik [21].

Állati eredetű polimerek

A legfontosabb állati eredetű polimerek monomer egységeinek szerkezete a 3. ábrán látható.

Kitin

A kitin [poli-(N-acetil-glükózamin)] a második leggyakoribb természetben előforduló polimer a cellulóz után. A kitin az ízeltlábúakban kültakarójának, a puhatestűk belső vázának, a gombák sejtfalának felépítésében vesz részt. Szerkezetét a később az „LSD atyjává” váló *Albert Hoffman* azo-

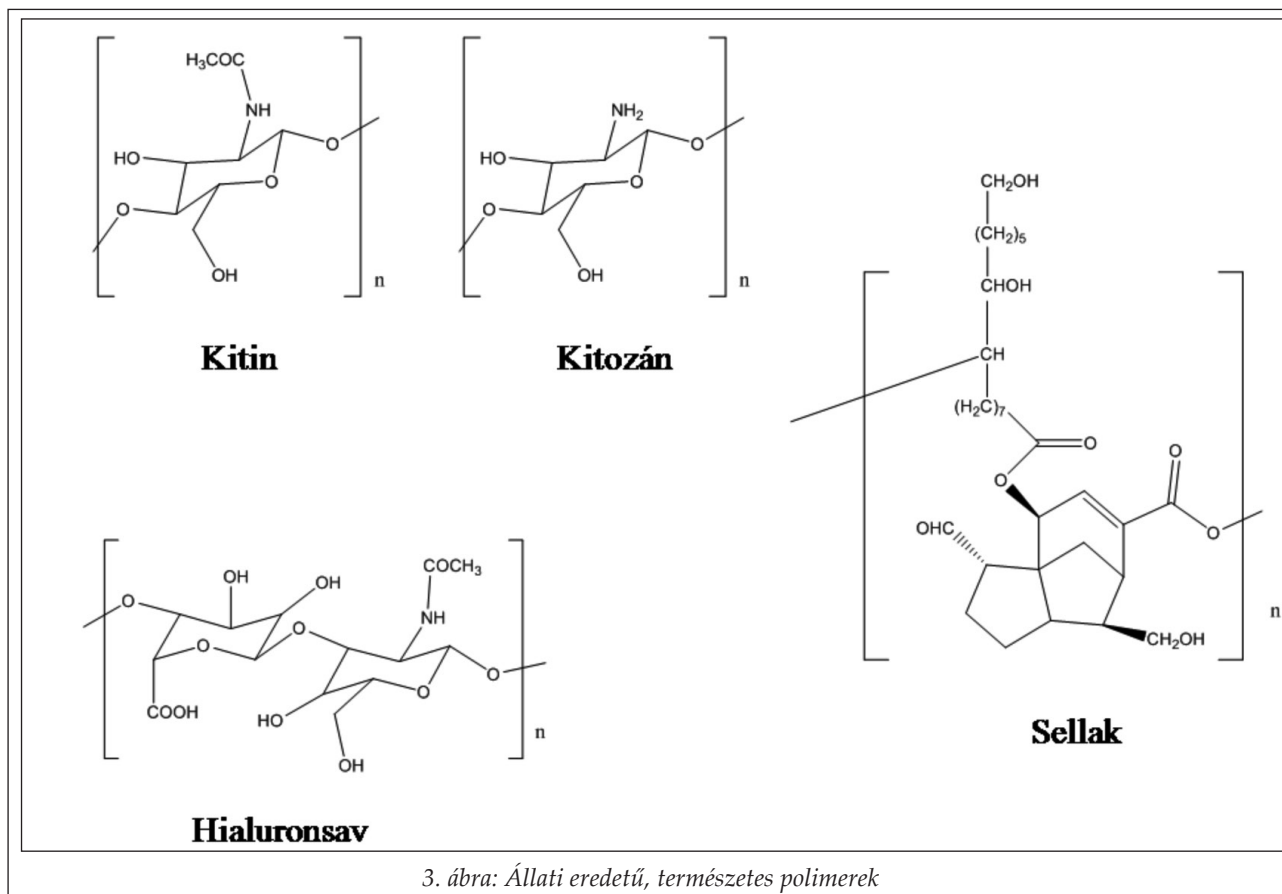
nosította közönséges éti csiga (*helix pomatia*) extraktumból, enzimatis bontással 1930-ban [29]. Legnagyobb mennyiségben tengeri rákok páncéljából állítják elő fermentációs eljárással, ezzel gyakorlatilag az élelmiszeripar hulladékanyagát felhasználva [30]. A kitin rossz vízzoldhatósága ellenére, tizedszázalékos koncentrációjú hidrogélből liofilizálható, a termékből sebfedő rendszerek hozhatók létre, amelyek hatóanyag nélkül is antibakteriális és vérárvadást segítő hatással bírnak [26]. Mechanikai tulajdonságai önmagában nem megfelelőek, de hidroxipatitral kompozitként (főként csont-) szövethelyettesítésre alkalmazható [31].

Hialuronsav

A hialuronsavat 1934 fedezte fel *Karl Meyer* és *John Palmer* szarvasmarha üvegtestében [32]. Kakastaréjból való előállítását *Balázs Endre* dolgozta ki és szabadalmaztatta 1942-ben, majd 1979-ben tökéletesítette [33]. Az előállítás elsődleges célja a világháború alatt hiánycikknek minősülő tojás helyettesítése volt péktermékekben. A hialuronsav és sói, a hialuronátok anionos glükózamino-glikánok, D-glükuronsav és D-N-acetil-glükózamin akár 25000 monomerből álló kopolimerjei. Az emberi szervezetben az üvegtestben, a köldökzsinórban, illetve nagy koncentrációban az ízületi folyadékokban van jelen [32], ahol kenőanyagként a szinovialis folyadék viszkozitásának fenntartása a feladata. Hiányában, például reumás megbetegedések esetében, a porcok nem csúsznak el egymáson, mozgásuk során felszínük széttöredezik, ami tovább rontja az ízület állapotát [34]. A hialuronsavnak számos alkalmazása ismert, a kozmetikai iparban bőrregenerálóként alkalmazzák. Sebfedő anyagként segíti a sebek gyógyulását, illetve erősen hidrofób jellege miatt nem tapad a sebhez, a kötés könnyen eltávolítható, cserélhető [32]. Szintén hidrofób tulajdonsága miatt használható (szulfatált formában) heparin-mimetikumként [35].

Kollagén és zselatin

A kollagén nem vízzoldékony természetes polipeptid, amelyből a vízzoldékony, gélképző zselatint részleges hidrolízissel állítják elő. A két polimer előfordulása ilyen módon összefonódik, általában szarvasmarha és sertés bőrből és csontokból nyelik ki őket, azonban a kergemarha kőr és a szivacsos agyhártyagyulladás megjelenésével (és sok esetben vallási okokból) felvetődött az igény alternatív forrásokra. Ilyen forrásuk lehet, az élelmi-



szeripar által nagy mennyiségben hulladékként hozzáférhető halak (pl. a püreként (*surimi*) Thaiföldön alapélelmiszernek számító gyíkhalak [36]) porcos váza, bőre és pikkelyei. A tengerek mentén élő lakosság növekvő élelmiszerigényével ezek a hulladék anyagok is egyre nagyobb mennyiségben, olcsón válnak elérhetővé, ezért a kutatások aktívan folynak e források kiaknázására. Szintén érdekes alternatíva az alligátorcsontokból kinyerhető kollagén, amely az USA, Kína és Thaiföld alligátorhús feldolgozásának melléktermékeit használhatja fel [37]. Kollagén és a zselatin hidrolízisének eredményeképp biológiailag aktív peptidek állíthatók elő, ezek antimikrobás és antioxidáns [38], vérnyomáscsökkentő hatását [39, 40], hatékonyságát osteoarthritis kezelésében [41] több tanulmány vizsgálta. A kollagént csomagolóanyagként, hidrogélként, szabályozó membránként, ehető filmekként és bevonatokként, implantátumként, gyógyszeres kontaktlencseként, szivacsként sebfezőként, bőrhelyettesítőként alkalmazzák [42]. A különböző forrásokból származó kollagének fizikai-kémiai tulajdonságait több tanulmány hasonlított össze, eredményeik alapján megállapítható, hogy a halakból származó kollagén a hagyományoshoz (sertés, marha) hasonló tulajdonságokat

mutat [43, 44], de mégis nagy előnye utóbbiakkal szemben, hogy alkalmazásával ritkábban jelennek meg allergiás reakciók.

Sellak

A sellak (angolosan shellac) egy Indiában, Thaiföldön és Délkelet-Ázsiában honos élősködő, a lakktetű (*Kerria lacca*) nőstényének váladékában található természetes, poliészter gyanta, amely a rovar kedvelt tápláléknövényeiről gyűjthető. A lakk alkoholban és $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ jelenlétében vízben is oldódik, gasztrorexisztens, vastagbélben oldódó bevonatként (vastagbél-specifikus hatóanyag-leadó rendszerek formulálásánál) [45, 46] és kiváló filmképző tulajdonságai miatt ízfedő bevonatként [47], kompozitként folyadékot tartalmazó kapszula készítésére is használható [48]. Mikroszálal cellulózzal környezetbarát csomagolóanyagként alkalmazható, javítva a cellulóz fedési hatékonyságát, oxigénnel és vízzel szembeni ellenálló képességét [49].

Félszintetikus, módosított polimerek

A természetes polimerek tulajdonságai sok alkalmazás esetében nem megfelelőek, a következő fe-

jezetekben részletezett kémiai módosításokkal azonban a rendszerek tulajdonságai optimálhatók, alkalmassá tehetők az elterjedt szintetikus polimerek kiváltására. A természetes és mesterséges polimer kompozitok alkalmazása is igen elterjedt, a keverékek többsége képes biokompatibilitásukat megőrizve jó mechanikai tulajdonságokkal jellemezhető gyógyszerformák felépítésére.

Kitozán

A kitozánt először 1859-ben írták le a kitin deacetilált formájaként [50]. Szerkezetileg a kitozán a 2-acetamido-2-dezoxi- β -D-glükopiranoz és a 2-amino-2-dezoxi- β -D-glükopiranoz lineáris kopolimere. A kitinhez képest jelentősen jobb oldhatóságának (amely ásványi savakkal tovább javítható), antibakteriális hatásának köszönhetően széleskörűen alkalmazzák emulziókban, hidrogélként, szövetépítésben (*tissue engineering*), sebfedő anyagként, transzdermális formulációkban, szemészetben, hatóanyag-hordozóként mikro- [51] és nanorészecske formájában [18].

Cellulózszármazékok

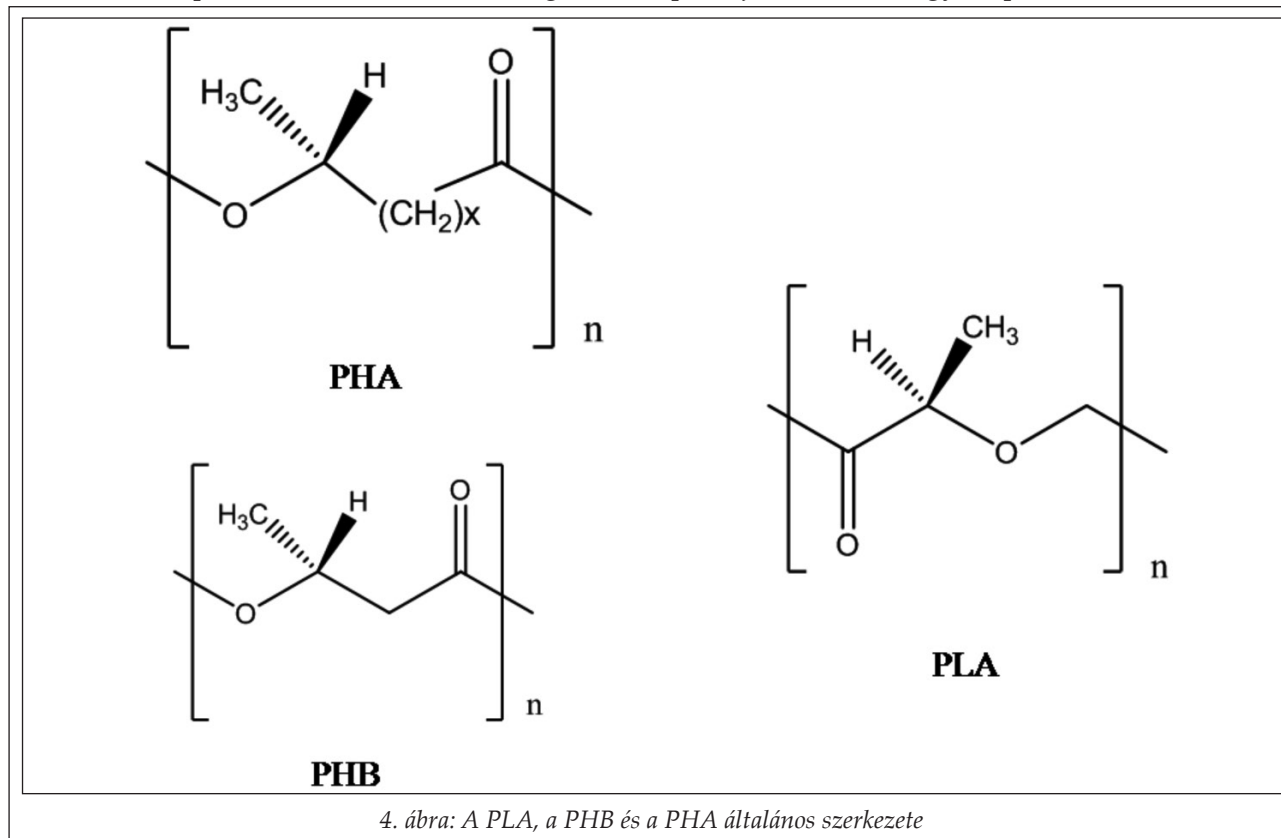
A hidroxietil-cellulóz (HEC) sűrítőanyagként szemészeti és topikális formulációkban, ragasztó-

anyagként mukoadhezív tapaszokban, kötőanyagként és filmbevonatként, szabályozott hatóanyagleadást biztosító mátrixként szilárd gyógyszerformákban alkalmazható. A hidroxipropil-cellulóz (HPC) és a hidroxipropil-metilcellulóz (HPMC) nemionos vízdékony, felületaktív, termoplasztikus, hidrofób oldószerekben is jól oldódó polimerek. Kis polimerizációfokú (*degree of polymerization*, DP), moláris tömegű és viszkozitású formákat gyorsan oldódó tablettákban, nagyobb molekulájú típusait szabályozott, nyújtott hatóanyagleadású szilárd formulációkban használják. Kötőanyagként, illetve filmbevonatként is széleskörűen alkalmazzák őket. A HPMC ezeken kívül a nedves és a száraz granulálás kedvelt segédanyaga. A nátrium-karboximetil-cellulóz (SCMC) egy anionos, vízdékony cellulóz-származék. Viskozitásnövelő hatása miatt gyakran alkalmazzák orális és topikális gyógyszerformákban, vizes oldatként parenterálisan adagolva, emulziókban stabilizátorként és tablettákban kötőanyagként [21].

Biodegradábilis polimerek

Politejsav és származékai

A baktériumokkal termeltetett polimerek, mint a politejsav (PLA) vagy a poli-hidroxialkanoátok



(PHA) csoportja (részletesebben a következő fejezetben, szerkezetük a 4. ábrán) tekinthetők természetes polimernek is, de előállításuk módja alapján pontosabb a biológiai eredetű monomerből felépülő, vagy az angol irodalomban gyakran használt "bio-based", azaz biológiai alapú besorolás. Ezek a polimerek a természetes polimerekhez hasonlóan teljesen lebomlóak, levegő és víz jelenlétében humuszra, vízre és CO_2 -ra bonthatók [6].

A PLA több növényi forrásból (búza, korpa, keményítő, cellulóz, előkezelt fa) előállítható a megfelelő baktériumfaj (általában a *Lactobacillus* törzsből) segítségével [4]. Mivel az alifás poliészterek a polietilénhez (PE), polipropilénhez (PP) hasonló tulajdonságokkal lebomlanak 2 hónap alatt [5], a PLA mechanikai tulajdonságai is változtathatók alifás észterekkel való kopolimerizációval (*polylactide aliphatic copolymer*, PLCA vagy CPLA [52]), a keverési aránytól függően a polisztirolhoz (PS) hasonló kemény, illetve a polipropilényszerű (PP) lágy polimer készíthető. A PLCA polimerek 5-6 hónap alatt alakulnak át kisebb polimerizációs fokú termékekké, teljes lebomlásukhoz több mint egy év szükséges [5]. A PLA alkalmazása, hidrofób tulajdonsága miatt, csökkenti a hatóanyagok keringési rendszerben töltött idejét, e hatás csökkentése különböző hidrofíl polimerekkel (PEG, poliszacharidok, polipeptidek, poliuretánok, poliakrilátok) alkotott kopolimerének felhasználásával érhető el [53]. Míg tulajdonságai a PP-hez hasonlóvá tehetők, addig ökológiailag kedvezőbb a szintetikus, fosszilis eredetű polimernél, míg a PLA előállításához kb. 56,7 MJ/kg energia szükséges (célkitűzés ennek 7 MJ/kg-ra való csökkentése [4]), addig ez az érték a PP esetében 93,7 MJ/kg [54].

Poli(hidroxi-alkanoátok)

A poli(hidroxi-alkanoátok) (PHA) cukrok és lipidek fermentációjával állíthatók elő, leggyakoribb képviselőjük a PHB (polihidroxi-butirát – cukorból vagy keményítőből). A PHB polipropilénhez (PP) hasonló tulajdonságú, de ridegebb és merevebb, a PHB-valerát (PHBV) kopolimer jobb mechanikai tulajdonságokkal rendelkezik, megfelelő környezetben 5-6 hét alatt teljesen lebomlik, de magas ára miatt ritkán alkalmazzák [5]. Amennyiben az előállítási költségeket sikerül drasztikusan csökkenteni, versenytársa lehet a nagy sűrűségű polietilénnek (HDPE), amelynél kisebb a környezeti terhelés [55]. Az előállítás módja döntő fontos-

ságú a környezetbarátabb polimerek kialakításában, egy 2005-ös tanulmány alapján a biológiai eredetű PHA-k kukoricaszemből való előállítása a jelenlegi eljárást tekintve (3,5 kg CO_2 /kg) a polisztirolnál (PS) is nagyobb (2,9 kg CO_2 /kg) környezeti terhelést jelent. Egy új, integrált megoldással azonban, a növény többi részét is felhasználva, a teljes gyártási folyamatot tekintve a rendszer CO_2 fogyasztóként működtethető (-0,7 kg CO_2 /kg) és az eredeti eljárás energiaigényének alig 20%-ával [56].

Biológiai eredetű szintetikus monomerek

A természetes alapú monomerek félmegoldásnak tekinthetők a biopolimerek gyártásában, hiszen míg előállításuk alapanyaga valamilyen módon cellulózból, keményítőből származik, addig hulladékkezelésük minősége nem javult, hiszen a végtermékük ugyanaz a nem biodegradábilis polimer [PE, PP, polibutadién (PBD)].

A biológiai alapú monomerek családja a bioetanol gyártás fellendülésével bővült, hiszen az etanolból előállíthatóak a korábban kizárólag fosszilis eredetű, a szintetikus polimergyártás alapját képező monomerek, így az etilén (Green Polyethylene™, Braskem), a propilén vagy a műgumi-gyártás fontos alapanyaga a butadién. A 2. generációs bioüzemanyagok (4-10 szénatomos szénhidrátok és származékaik) megjelenése és várható előretörése további természetes forrásból származó kiindulási anyaggal láthatja el a szintetikus polimeripart [57].

Alifás-aromás kopolimerek (*aliphatic-aromatic copolymers*) a tereftálsav (fosszilis eredetű) és lebomló diolok poliészter típusú kopolimerjei [58]. Jól megmunkálható, kicsit magas olvadáspontú rendszerek, amelyek megfelelően elhelyezve 8 hét alatt lebomlanak, de rosszul kezelve bomlásuk akár 50 évig is tarthat [5]. A Coca-Cola új csomagolóanyaga a PlantBottle™ (25% PLA) az ilyen módon részben megújuló forrású PET-palack (bioPET) azonban csak az eredeti szintetikus, fosszilis eredetű forma termelésének kőolaj-fogyasztását és CO_2 -kibocsátását tudta csökkenteni, minden más tekintetben (karcinogén termelés, energiafelhasználás, ózonkárosítás stb.) és összességében tekintve is nagyobb káros hatással van a környezetre [59]. Ráadásul az így készült poliészter-keverék már nem gyűjthető szelektíven, nem megújítható és nem is lebomló, így a két alkotó előnyös tulajdonságait is elveszítette [60].

A gyógyszerészeti polimerek szerkezeti jellemzői

A gyógyszerészetben használatos és a kutatások nyomán jelenleg alkalmazhatónak vélt polimerek alapjaiban, kémiai szempontból valamely, minőségileg azonos monomer egységek összekapcsolódásával létrejövő láncok, *homopolimerek*. A különböző kémiai minőségű monomer egységekből álló anyagok a *kopolimerek*. A megvalósuló struktúrák valójában ennél sokkal változatosabbak lehetnek, a láncok között természetszerűleg jelenlévő vagy mesterségesen létrehozott kapcsolat miatt (elsőrendű és másodrendű kölcsönhatások), illetve azok más jellegű kémiai módosításai révén. Két lánc összekapcsolódhat egy harmadik típusú, úgynevezett 'spacer' molekulán keresztül vagy ugyanezen két lánc közötti kovalens, intermolekuláris kötéssel (keresztkötés) is. Az anyag ilyen jellegű módosulása a polimer térhálósodását és egyben fizikai-kémiai, ezen keresztül pedig biológiai aktivitásának változását okozza. Ugyanezen tulajdonságok változása következik be a polimer kisebb egységekre történő bontása, hidrolízise vagy a funkciós csoportokon, oldalláncokon végrehajtott, sokszínű mechanizmus szerint zajló kémiai módosítások során. Pusztán a meglévő funkciós csoport oxidációja, redukciója, vagy egy mérőben új funkciós csoport bevitele szintén hasonló eredményhez vezethet.

Mint ismeretes, a legtöbb ilyen polimer építőkövei, alapvázai valamilyen szénhidrát molekulák, melyek monomer egységeik gyűrűs szerkezete miatt nagyszámú konfigurációs izomériát mutatnak.

A legismertebb, nem kevésbé változatos szintetikus polimerek alapvázai döntő többségben nyíltláncú egységekből állnak. Mindkét esetben további, másodlagos szerkezeti formák jöhetnek létre, például a spirális (helikális) vagy redős (lineáris) alakzatok.

Jellemző funkciós csoportok és kötéstípusok

Akár a természetes, akár a mesterséges polimereket tekintjük, kémiai reaktivitásukat és reakciókba viteli lehetőségüket két szempont szerint érdemes görcső alá venni. A monomer egységek kapcsolódási pontjainál lévő kötéstípusok, valamint a molekulára jellemző funkciós csoportok és heteroatomok alapján. Ezen fejezet a főbb természetes polimerekkel és néhány félszintetikus polimerrel foglalkozik.

Glikozidos kötés (formális éterkötés, -C-O-C-)

A legtöbb természetes polimer ide sorolható, hiszen azok igen jelentős része valamilyen szénhidrát és a molekuláik közti kötések többnyire a glikozidos hidroxilcsoportok vízkilépéssel járó kondenzációs reakciója során jönnek létre. Természetesen nem glikozidos hidroxilcsoportok között is létrejöhet kondenzációs reakció. Ezek kivétel nélkül formális éterkötésnek tekinthetők.

– *Cellulóz*. A cellulóz részleges hidrolízisekor a cellobiózhoz jutunk. További hidrolízissel β -D-glükóz molekulák nyerhetők, melyek az (1,4) szénatomokon keresztül kapcsolódnak egymáshoz. A gyűrű heteroatomként oxigént, funkciós csoportként pedig hidroxil- és alkil-hidroxilcsoportokat tartalmaz [61].

– *Keményítő*. Spirális szerkezetű, 10-20%-ban el nem ágazó amilózból, 80-90%-ban elágazó amilopektinből álló polimer. Ezek kisebb egységei maltózból és (1,4) szénatomokon keresztül kapcsolódó α -D-glükóz molekulákból tevődnek össze. Az amilopektin nagyjából 20-25 cukronként α -helyzetű (1 \rightarrow 6) elágazást tartalmaz, ahol az elágazó ágens szintén D-glükóz [62].

– *Kitin*. β (1,4) glikozidos kötésekkel tartalmazó, N-acetil-D-glükózamin monomerekből felépülő poliszacharid [63]. Funkciós csoportjai: -OH (hidroxil), -CH₂OH (alkil-hidroxil), -NHCOCH₃ (acetamido).

– *Kitozán*. A kitin acetamido csoportjainak dezacetilezésével nyerhető poliszacharid, félszintetikus polimer [18]. Funkciós csoportjai: -OH (hidroxil), -CH₂OH (alkil-hidroxil), -NH₂ (amino).

– *Pektin*. Alapvázát tekintve α (1,4) glikozidos kötéssel kapcsolódó poli-D-galakuronsav, mely azonban minden 25. helyen α (1,2) kötéspozícióban lévő α -L-ramnózt tartalmaz. Funkciós csoportjai: -OH (hidroxil), -CH₃ (metil). Átlagos molekulatömege 60-130000 g/mol (3,3-7,2 kDa) [64].

– *Hialuronsav*. 2500 diszacharid egységet tartalmazó molekula. Egy diszacharid egység D-glükuronsavból és N-acetil-glükózaminból áll [65]. Egy hialuronsav molekula 5000-6000 kDa tömegű is lehet. Funkciós csoportjai: -OH (hidroxil), -CH₂OH (alkil-hidroxil), -NHCOCH₃ (acetamido), -COOH (karboxil).

– *Karragén*. A karragén egy igen nagy molekulatömegű (50-100 kDa) [66], helikális szerkezetű makromolekula. Jellemző diszacharid egységekre bontható, melyben egy galaktóz és egy 3,6-anhidro-galaktóz szulfatált vagy deszulfat-

tált származékának $\alpha(1,3)$ és $\beta(1,4)$ glikozidos kötése alternálva fordul elő. A molekula geometriai sajátosságainak függvényében megközelítőleg 10 féle különböző karragént ismerünk (α , β , γ , δ , θ , ι , κ , λ , μ , ν). Funkciós csoportjai: -OH (hidroxil), -CH₂OH (alkil-hidroxil), -SO₃⁻ (szulfo).

- *Agar-agar*. Agaróz és agaropektin keverékéből álló, vízdoldható poliszacharid. Az agar-agar fő frakciójának az agarózt tekinthetjük, mely D-galaktóz és (3,6)-anhidro-L-galaktóz dimerekből (agarobióz) épül fel [67]. Az agaropektin kisebb molekulatömegű, 5-8%-ban szulfatált oldalláncot tartalmazó agaróz, D-glükuronsav és kevés piroszölősav keveréke. Egyes agar-agar fajtákban elhanyagolható mennyiségű xilózt tartalmaztak.
- *Alginsav és alginátok*. A polihidroxialdehidek (aldózok, monoszacharidok) formilcsoportjaitól legtávolabb eső, láncvégi szénatomjának (C6) karbonsavvá történő oxidációja révén alduronsavakhoz jutunk. Az alginsav két ilyen nevezetes alduronsavból, mannuron- és β -L-glükuronsavból áll. Kisebb mennyiségben β -D-glükuronsav is található benne [68]. Sóik az alginátok. A legismertebb gyógyszerészeti alkalmazású alginsav-sók a Ca-alginát. Funkciós csoportjai: -COOH (karboxil), -OH (hidroxil).
- *Poli(hidroxialkanoátok) (PHA)*. Baktériumok fermentációs reakciójában keletkező, lineáris láncú karbonsav-poliészterek. A reakció kiindulási anyagai cukrok és lipidek [69]. Eltérő szénatomszámú monomerekből álló homopolimerek és kopolimerek is ismertek [70]:
 - o PHB: poli(3-hidroxibutirát)
 - o PHV: poli(3-hidroxivalerát)
 - o PHBV: poli(3-hidroxibutirát-hidroxivalerát).
 Funkciós csoportjai: -CH₃ (metil), =O (oxo).

Észterkötés (-COO-C-)

A legáltalánosabb definíció szerint egy karbonsav és egy alkohol között lejátszódó, vízkilépéssel járó, nukleofil szubsztitúciós reakció során keletkező kötéstípus. A teljességre való törekvés kedvéért megemlítendő, hogy szervesen savak és alkohokok, vagy alkoholos -OH csoportot tartalmazó szerves vegyületek között is létrejöhet észterkötés. Erre példa a tévesen nitroglicerinnak nevezett glicerintrinitrát, mely a glicerint, mint háromértékű alkoholt (triolt) salétromsavval alkotott észtere. Bár szintéziséhez valóban nitráló elegyet használnak, mégis a keletkező vegyület nem nitro-, ha-

nem nitrát csoportokat tartalmaz. A másik nevezetes példa a DNS láncát felépítő cukor-foszforsav észterek.

- *Sellak*. Kondenzált gyűrűs, heterociklusos alapvázú vegyület. Hidrolízise során hidroxialifás karbonsavhoz és terpénsavhoz jutunk. Inter- és intramolekuláris észter kötések tartalmaz. Az alifás molekularész sztöchiometriai többségben aleuritinsavból (9,10,16-trihidroxipalmitinsav) és kisebb arányban butolinsavból áll. Heterociklusos fragmense a jalarinsav, mely egy triciklusos szeszkviterpén. Funkciós csoportjai: -OH (hidroxil), -CH₂OH (alkil-hidroxil), -COOH (karboxil), -CH₃ (metil), -CHO (formil) [71].
- *Politejsav*. A 2-hidroxipropánsav szintetikus úton végzett polimerizációjával állítható elő. Funkciós csoportjai: -OH (hidroxil), =O (oxo), -COOH (láncvégi karboxil), -OH (láncvégi hidroxil) [72].

Amidkötés (-CO-NH-C-)

Jellemzően aminosavak C-terminális karboxilcsoportja és N-terminális aminocsoportja között kialakuló kötéstípus. Az amidkötés kialakulása során, ahogy a korábbi kötéstípusoknál is, melléktermékként víz keletkezik. Tágabb értelemben, a szerves kémiában amidkötés nemcsak aminosavak reakciójában jöhet létre.

- *Kollagén*. Egy természetes poliamid, fehérje. Aminosavak (amino-karbonsavak) peptidkötéssel, jellemző sorrendben (szekvencia) kialakított három peptidláncának spirálisan feltekeredett formája (másodlagos fehérje szerkezet) [73]. A funkciós csoportokat a láncvégi N- és C-terminális végződéseken kívül az aminosavak oldal-láncai határozzák meg.
- *Zselatin*. A kollagén hidrolízise útján keletkező makromolekula, melyben a meghatározott kémiai minőségű aminosavak százalékos aránya például egy állati eredetű mintában a következő [74] (feltüntetve az adott aminosavra jellemző funkciós csoportot is): glicin 21%, prolin 12% (-NH-), hidroxiprolin 12% (-NH-, -OH), glutaminsav 10% (-COOH), alanin 9% (-CH₃), arginin 8% (-NH-, -C=NHNH₂), aszparaginsav 6% (-COOH), lizin 4% (-NH₂), szerin 4% (-OH), leucin 3% (-CH₃), valin 2% (-CH₃), fenil-alanin 2% (-CH₂-Ph, benzil), treonin 2% (-CHCH₃OH), izoleucin 1% (-CH₃), hidroxilizin 1% (-NH₂, -OH), metionin <1% (-S-CH₃), hisztidin <1% (-NH-, -N=), tirozin <0,5% (-CH₂-Ph-OH).

A módosítás kémiai lehetőségei

A természetes polimerek kémiai úton történő módosítását ugyanazon főbb megfontolások alapján csoportosíthatjuk többféleképpen, mint ahogyan azt a klasszikus, preparatív vegyészeti reakciók esetében tennénk (5. ábra). Ezek felsorolás jelleggel a következők:

- *reakció mechanizmusa szerint* (nukleofil szubsztitúció, aromás elektrofil szubsztitúció, elimináció stb.)
- *a reagens és/vagy reakciópartner kémiai minősége, a kémiai minőség megváltozása (új funkció csoport bevitele, funkció csoport eltávolítása) alapján* (acilezés, karbonilezés, dekarboxilezés, nitrálás stb.)
- *a bekövetkező jelentős szerkezeti változás vagy a reakció egyéb más következménye alapján* (hidrolízis, depolimerizáció, térhálósítás, keresztkötések kialakítása stb.)

Könnyű belátni, hogy az imént felsorolt kategóriák között szükségszerűen van átfedés. Egy példát kiragadva, nem mindegy, hogy a módosítás egy új kémiai kötés kialakítására vagy éppen felszakítására, vagy egy új funkció csoport kémiai minőségé-

re, molekuláris karakterére helyezi-e a hangsúlyt. Az alábbiakban ezért a természetes és néhány félszintetikus polimer kémiai módosításainak csoportosítása a megváltozott tulajdonsághoz legközelebb álló szempontok szerint, vegyesen történik.

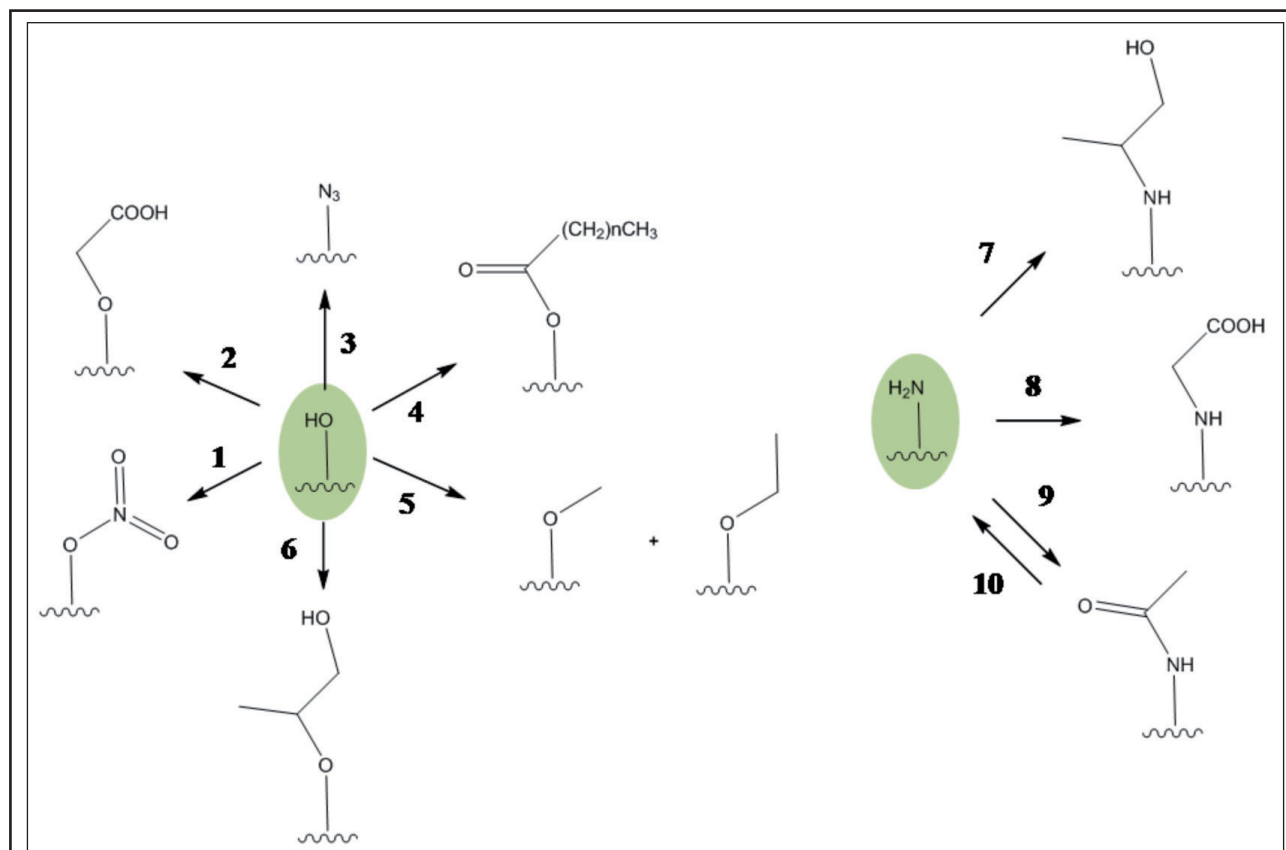
Új funkció csoport bevitele

Acilezés/savkatalizált acilező észterezés

Olyan, az esetek többségében nukleofil szubsztitúciós (S_NAc) mechanizmus szerint lejátszódó reakció, melynek során új C-C, C-O, C-N, esetleg C-S kötés jön létre.

A szénhidrát alapú polimerek funkció csoportjaik kémiai minősége szerint O-, illetve N-acilezésben vehetnek részt. Amennyiben az acilcsoport (RCO-), mint új funkció csoport ecetsavból származtatható ($R = CH_3$), úgy acetilezésről beszélünk. Az O-acilezéskor keletkező vegyületek észterek.

- *Kukoricakeményítő acetilezése.* Eltérő körülményeket biztosítva a szubsztitúció foka változtatható. Maximális számszerű értéke mindig 1 mol molekulában lévő funkció csoportok (pl.: -OH) számától függ. A magasabb szubsztitúciós fok a



5. ábra: Kémiai módosítások jellemző reakciói. (1- nitrálás, 2- O-karboximetilezés, 3- azidálás, 4-O-acilezés, 5- O-metilezés és O-etilezés (alkilezés), 6- O-hidroxipropilálás, 7-N-hidroxipropilálás, 8- N-karboximetilezés, 9- N-acilezés, 10- deacetilezés)

polimer vízőldhatóságát növeli és alacsonyabb olvadási hőmérséklet-tartományt eredményez. Egyes kísérletekben ecetsav/ecetsavanhidrid acilezőszert 1:1-es molarányban alkalmazva érték el a maximális DS-t. A hatékonyságot tovább növelte a keményítő 24 órás szárításos előkezelése 50 °C-on és a jó d katalizátor mellett végzett rövid, mikrohullámú reakció (2 perc, 100 °C, 300 W) [75].

Más kísérletekben az észterezés célja egy hőre lágyuló anyag előállítása volt, ahol a reakciókörülmények függvényében vizsgálták a mechanikai tulajdonságokat 20% triacetin lágyító jelenlétében. Reagensként és oldószerként egyaránt ecetsavanhidridet használtak. Azt találták, hogy a szintézisek során használt, három különböző anyag: ecetsav (CH_3COOH), vizes NaOH oldat és kálium-karbonát (K_2CO_3) eltérő katalitikus hatásuk révén a szubsztituáltsági fokot jelentősen befolyásolták. Ez a befolyásoló tényező közvetett módon a reakcióidőn és a szénhidrát váz lebontásának mértékén keresztül érvényesült. A legnagyobb szubsztituáltsági fokot ($\text{DS} > 2$) a K_2CO_3 hozzáadás sebességének és az ecetsavanhidrid keményítő szemcsékhez való hozzáféréseinek 'hangolásával' sikerült elérni. A DS értékének növekedése egyben az anyag jobb mechanikai tűrőképességét eredményezte (szakítószilárdság, nyújthatóság) [76].

- *Kukoricakeményítő acilező észterezése metil-lauráttal.* Nátrium-hidroxid/karbamid vizes elegyével, alacsony hőmérsékleten előkezelt kukoricakeményítőt (PCS) állítottak elő. Az előkezelés a kristályszemcsék méretét (500 nm) és ezáltal a keményítő fajlagos felületét és az anyag hozzáférhetőségén keresztül a reaktivitását növelte. Oldószermentes közegben transzészterezési reakcióban szintetizált, előkezelt keményítő-laurát (PCSL) szubsztituáltsági foka lényegesen magasabb volt, mint a natív keményítő-laurátban (NCSL). A PCSL szemcsemérete tovább csökkent 50-100 nm-re. A magasabb DS érték, a kisebb szemcseméret, valamint az amorf területek arányának növekedése összességében nagyságrendileg javította az oldhatóságot.

A zöldkémia területéhez sorolható szintézist később más poliszacharidokon (pl.: cellulóz) is sikerrel alkalmazták [77].

Karboximetilezés/ karboxialkilezés

Karboximetil- ($-\text{CH}_2-\text{COOH}$) vagy más karboxialkil csoport bevitelére szolgáló, másodrendű ki-

netikát követő nukleofil szubsztitúciós ($\text{S}_{\text{N}}2$) reakció, ahol a támadó nukleofil szénhidrátok esetén a deprotonált hidroxilcsoport ($\text{R}-\text{OH}$, ahol R = szénhidrát részlet), míg a távozó csoport a reagens α -szénatomjához kapcsolódó halogén atom. Az akceptor atom kémiai minőségétől függően beszélhetünk C-, O-, N-karboxialkilezésről. A gyógyszerészetben egyik legnagyobb jelentőséggel bíró származékképzés.

- *Burgonyakeményítő acetilkolinálása karboximetilezésen keresztül.* A gyógyszerészeti alkalmazhatóság bővítése céljából a burgonyakeményítő egy igen érdekes módosítását dolgozták ki, mellyel sikerült annak biodegradabilitását és pozitív irányú bioaktivitását növelni. A vegyületet három fő szintézislépésen keresztül állították elő. Első lépésként izopropil-alkohol oldószeres közegben monoklór-ecetsav reagenssel 100 perc reakcióidőt és 45 °C-t alkalmazva, elkészítették a nátrium-hidroxid (NaOH) katalizált, karboximetilált keményítőt. Második lépésben a bróm-kolin-klorid reaktív intermedier kénsav katalizált szintézisét hajtották végre N_2 inert atmoszféra alatt (88 °C, 40%-os HBr, 5 h). E két komponens dimetil-formamid elegyéből, 9 órás, 80 °C-on végzett reakciójában jó termeléssel volt kinyerhető a kationos, acetilkolinált keményítő. A módosítás a keményítő eredeti kristályszerkezetére roncsoló hatással bírt. A szintézis jelentősége abban állt, hogy az acetilkolin, mely az elsőként felfedezett neurotranszmitter új biológiai célpontokat tett elérhetővé. Ráadásul a keményítőn ilyen irányú módosítást irodalmi források szerint még nem végeztek ezelőtt [78].

- *Kukoricakeményítő karboximetilálása Na-klóracetáttal.* A keményítő néhány nem kívánatos tulajdonsága leszűkíti felhasználhatóságát. A karboximetilezés azonban bizonyítottan javít ezen. A módosítás jó kitermeléssel lúgos NaOH közegben történik, Na-klóracetáttal. Az oldószer az 1-butil-3-metilimidazolium-klorid, amely ionos közeget biztosít. Az erősen poláris csoport bevitele után a kristályszerkezet irreverzibilisen felbomlik. A szubsztitúció hatékonyságától függően az anyag mechanikai tűrőképessége és oldhatósága javul. A DS értéke a reakcióidő és hőmérséklet függvényében változik [79]. Más receptek szerint a reakció előtti tartós etanolos áztatás növeli a szubsztitúció hatásfokát és lehetővé teszi az alacsonyabb (90 °C helyett 40 °C) hőmérséklet és rövidebb reakcióidő (3 óra helyett 30 perc) alkalmazását [80].

- *Kitin és kitozán karboximetilált származékai.* A ki-

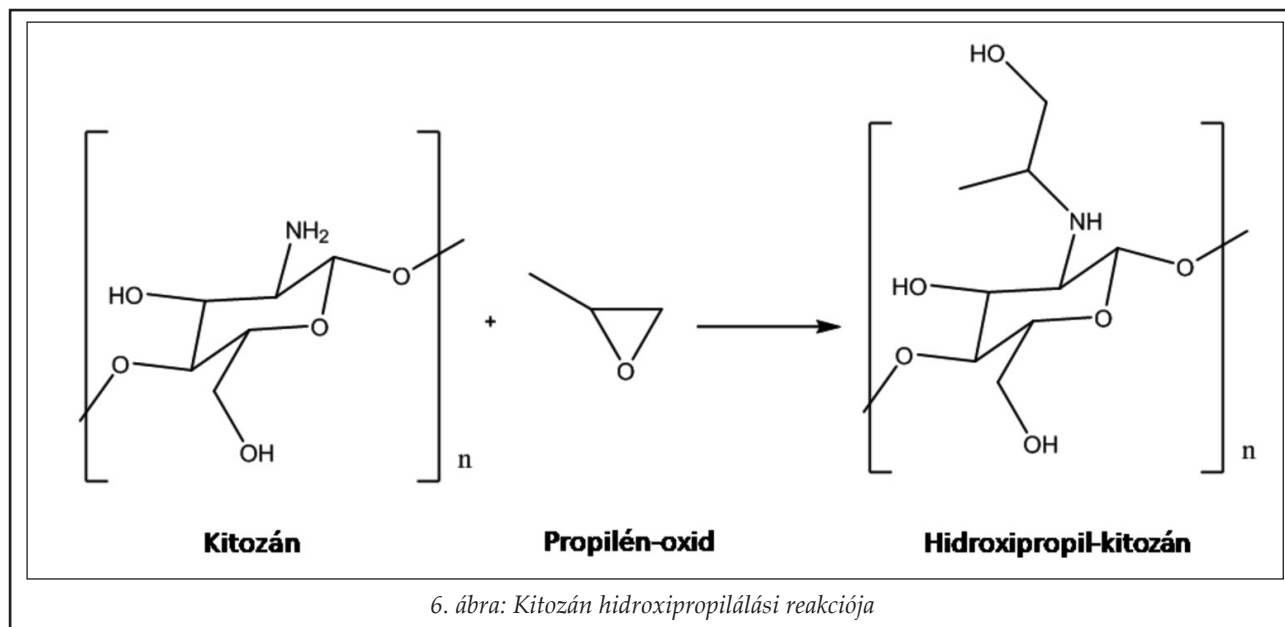
tin- és kitozán-származékoknak jelentős szerepük van az orvosi és gyógyszerészeti területeken. Sebgyógyulást elősegítő készítmények és gyógyszerészeti segédanyagok. Az alkil- és karboxialkil csoportok növelik az oldhatóságot. Egyes módosulatok adszorpciós affinitást mutatnak fémionokra. A reakciók mechanizmusa és a reagensek a fenti példákban említettekkel majdnem azonosak, ezért azok csak eltérő esetben kerülnek megemlítésre. Lényegi különbség, hogy a kitozán esetében O-karboxialkilezésen kívül N-karboxialkilezésre is lehetőség nyílik.

E fejezet kísérletet tesz a különböző származékok összefoglalására, kiegészítve azok jellemző tulajdonságaival. A legtöbb természetes poliszacharid semleges vagy savas karakterű: cellulóz, dextrán, pektin, algin, agar, karra- gén. A kitin és a kitozán bázikus poliszacharidok.

- *Karboximetil-kitin*. Vízoldható, csökkenti a vér komponenseinek adszorpcióját és nem okoz antitest indukciót. Reakció előtt a kitint 60%-os NaOH oldattal -20 °C-on előkezelik. A szintézist 50 °C-on végzik.
- *O-karboximetil-kitozán (O-CMCS)*. Egy biodegradábilis, nem toxikus, antibakteriális és fungicid hatással bíró félszintetikus polimer. Előkezelés 50%-os NaOH oldattal -18 °C-on 12 órán át. Vízoldhatósága változik a reakció hőmérsékletének függvényében: 0-10 °C között előállítva vízoldható, míg 20-60 °C-on készítve vízoldhatatlan semleges pH-n. Ez természetesen a pH függő DS-re utal.
- *N-karboximetil-kitozán*. Vízoldható származék. Használatos az orvosi gyakorlatban és a kozmetikai iparban. Kelátképző szer. Előállítása pH-szabályozott körülmények között történik kitozánból Na-ciánborohidriddel és glioxálsavval. A szabad aminocsoport reakcióba lép a glioxálsavval, amely így egy vízoldható aldimit eredményez és így reagál tovább a Na-ciánborohidriddel. Ez az eljárás nem kíván melegítést vagy hűtést.
- *N,O-karboximetil-kitozán*. Vízoldható makromolekula. A glükózamin amino- és hidroxilcsoportja karboximetileződik (amin- és 6-hidroxil helyeken). Számos jelentős fizikai és biológiai tulajdonsággal bír. Nedvességtűrő, gélképző. Anionos makromolekuláris terápiában jó felszívódási képességet mutatott a bélből. Jó hordozó és biokompatibilis, valamint antibakteriális hatással rendelkezik.

A fibroblaszt lizoszómális aktivitását serkenti.

- *N-karboxibutil-kitozán*. Szintén vízoldható anyag. A kozmetikában szöveti kitöltésre használják. Jó filmképző polimer. Előállítása kitozánból levulinsavval és Na-borohidriddel történik.
- *N,N-dikarboximetil-kitozán*. Mechanikailag ellenálló és átlátszó, jó filmképző polimer. Kitozánból víz, jégcet, glioxálsav és Na-borohidrid segítségével szintetizálható. Az aminosav és glioxált 1:9 molarányban alkalmazva pH = 4,5-n teljesen oldódó vegyülethez jutunk.
- *N-karboxietil-kitozán*. Széles pH tartományon belül oldható anyag, mely antimutagén hatással rendelkezik. Kiváló transzdermális közvetítő. Farmakodinámiai szempontból jó szubsztrát a NO szervezetbe történő bevitelére. Enyhén lúgos körülmények között (pH = 8-9) állítható elő 3-halopropionsavból.
- *N-szukcinil-kitozán*. Vízoldható. Enyhén toxikus és mérsékelten biodegradábilis. Kemoterápiás kutatásokban gyógyszerkonjugátumként használták. Sok reaktív funkciós csoportja van: amino, karboxil, valamint mindkét primer és szekunder OH C3 és C6 állásban. Szukcinanhidrid segítségével állítható elő.
- *O-szukcinil-kitozán (SCS)*. Vízoldható, melynek mértéke azonos a kitozánéval. A szintézis során az aminocsoportot ftaloilcsoporttal védik, melyet hidrazin-hidráttal lehet eltávolítani [81].
- *Magas szubsztituáltsági fokú karboximetil-keményítő szemcsék előállítása*. Laboratóriumi körülmények között természetesen nem lehet kielégíteni az ipari szegmensek igényeit. Vannak olyan ipari eljárások, melyekkel hasonlóan jó minőségű és magas szubsztituáltsági fokú karboximetilált keményítő nyerhető, mint a vegyész jól kontrollálható in vitro reakciójából. Egy ilyen ipari fejlesztés során kiderült, hogy a szakaszos reaktorrendszerű, megszakított lépésként végzett módosításához képest nagyobb kitermelést és DS-t (1,3→1,5) lehet elérni folyamatos üzemű reaktorokban.
- Izopropilalkohol (IPA) / víz elegye (95/5 m/m%) ideális reakcióközeget biztosított. Nyereségnek volt elkönnyelhető továbbá, hogy a szemcsés keményítő megőrizte eredeti alakját és a duzzadás sem volt számottevő. Az alkoholt közel 100%-ban vissza tudták nyerni [82].
- *Burgonyakeményítő karboximetilálása kvázi-vízmentes közegben*. Burgonyakeményítő Na-klóracétátos (SMCA) karboximetilezését különböző kö-



rülmények között végrehajtva, eltérő DS értékű termékhez jutunk. A legjobb oldószer közeg a fentiekben is említett szerves oldószer-víz elegy. Az alkohol, butilalkohol és aceton közül a 10 m/m% víztartalmú butilalkohol a legjobb. A NaOH-ot 10 órával a reakció végrehajtása előtt a halogénezett karbonsav-sóhoz adjuk. Három konszekutív reakciólépést követően, 40 °C-on kapjuk a maximális DS = 2,2 értéket [15].

Hidroxipropilálás

A hidroxipropilálást általában propilénoxid intermedieren keresztül végzik savas vagy lúgos közegben. A reakció mechanizmusát tekintve elektrofil addíció, melynél az első lépés mindig az epoxid-gyűrű felnyitása. A reakció a szterikus viszonyoktól függően sztereoselektív, ami azonban nagyobb térigényű molekulák (pl.: szénhidrátok) esetében leromlik. Az addíció N- és O-terminális reakciópartnerrel is egyaránt lehetséges (6. ábra).

- Keményítő/amilóz-amilopektin kopolimer hidroxipropilálása szulfát- és citrát-sók jelenlétében. Egy 2000-ben végzett kísérletben a keményítő hidroxipropilezését Na-szulfát és K-citrát jelenlétében vizsgálták. A szintézist NaOH vizes, lúgos közegben hajtották végre 49 °C-on 24 órás kevertetés mellett. K-citrát esetében az amilóz nagyobb százalékban szenvedett átalakulást (26%), mint amikor a két adalék együtt volt jelen (21%) [83].

Azidálás keményítőn

Azidok szintézise és használata a szerves kémiá-

ban 1988 óta ismert (Seriven és Turnbull). Aril-azidokat keresztkötéses polimerek kialakítására mikrolitográfiai célokra Willson alkalmazott 1994-ben. A polimerkémiában az azid származékok azóta kedvelt vegyületek, mióta *Staudinger-reakcióval* könnyedén és szelektíven redukálhatóvá váltak. (pl. aminoszachariddá). Ez tette lehetővé keresztkötések közvetett kialakításában való felhasználásukat. A szintézis inert atmoszféra (N₂) alatt trifenil-foszfín (PPh₃) és nátrium-azid (NaN₃) reagensok mellett, N,N-dimetilformamid (DMF) és szén-tetrabromid oldószerek jelenlétében hajtható végre [84]. A kísérletek során lítium sókat (LiCl, LiBr) adagolva a reakcióelegyhez a kitermelést 5%-ról 40%-ra növelték. Tovább vizsgálódva kiderült, hogy a LiN₃ jó helyettesítője a NaN₃-nak. Szénhidrátok direkt azidálása hidrazinsav jelenlétében is elvégezhető a *Mitsunobu* néven ismert reakció körülményei között [85].

Funkciós csoport eltávolítása

Dezacetilezés

- *Kitin dezacetilezése.* Közismert természetes poliszacharid a kitin, melynek jellemző funkciós csoportja a már említett acetamido-csoport. A dezacetilezés jelentősége, a természetes polimerek tárgykörén belül főként erre a vegyületre és származékaira korlátozódik, hiszen a kitin részleges dezacetilezésével kapjuk a kitozánt. Kémiai értelemben véve ez egy lúgos vagy savas hidrolízis. Egy 2010-ben ismertett receptúra szerint a -18/-35 °C-ra hűtött NaOH oldatban végzett reakció szer-

kezetre gyakorolt káros hatása kisebb más eljárásokéhoz képest. A kitin kitozánná történő módosításakor ez fontos szempont. A művelet első fázisában a por állagú alapanyagot a NaOH oldatban kell áztatni és csak ezután lehet megkezdeni a lassú fagyasztást. A dezacetilezés fokát (DDA) a lúg koncentrációja és a hőmérséklet határozza meg. A kialakuló, növekvő jégkristályok a lassú fagyasztási eljárás során szétfagyaznak az intra- és intermolekuláris H-híd kötések, rendezetlenné teszik az eddig rendezett molekulastruktúrát, szétbontva a kompakt kristályszerkezetet és csökkentve a kristályosodást. Viszont az ilyen strukturális változás szerencsére instabil és reverzibilis. Ismert dolog továbbá, hogy az alkáli-fagyasztás előnyös a kitin további módosításához, amely jelentősen megváltoztatja az oldhatóságot, gyorsítja a kémiai reakciókat, miközben megtartja a fő molekulaláncot [86].

Jelentős szerkezeti változással járó reakciók

Keresztkötés (CL) kialakítása

Keresztkötések kialakítása polimerekben az anyag tulajdonságainak (fizikai, fizikai-kémia, biológiai) többnyire drasztikus változását okozza. Gyógyszerészetben használatos polimerek keresztkötései kovalens inter-, vagy intramolekuláris kapcsolatok, melyeket feloszthatunk a kötés típusa és a keresztkötésben résztvevő molekula kémiai minősége szerint. Egy közismert példa a műgumi (poliizopren-butadién kopolimer) vulkanizálása (Goodyear), ahol a láncokat diszulfid hidakkal kötik össze (-S-S-).

- *Keresztkötés kialakítása citromsavval keményítőben.* Biodegradabilitás szempontjából is érdekes eljárásnak számít a Na-hipofoszfáttal katalizált, citromsavval kialakított keresztkötés keményítőben. A reakció optimálisan 90 °C-on, 20 perc alatt játszódik le. Az így kialakított filmek 150%-kal szilárdabbá váltak és hőstabilitásuk is megnőtt [87]. Poliszacharidokban keresztkötés kialakítására használható az epiklórhidrin, mely rendezetlenebb szerkezetet és szélesebb viszkozitási tartományt eredményez. Az oldószerközeg víz-etanol [88].
- *Cellulóz keresztkapcsolása Husigen-szintézissel.* A modern és egyre inkább terjedő „klikk-reakciók” közül merítve érdemes szót ejteni a Cu-katalizált 1,3-dipoláris cikloaddícióról, melyet Husigen hajtott végre először (CuAAC: Azide-Alkalyne Husigen Cycloaddition). Ez egy alkin és egy azidocsoport addíciójával, triazolo gyű-

rűn keresztül jön létre. Cellulóz mikrohullámú keresztkapcsolását ilyen mechanizmus szerint DMSO/víz elegyében kell végezni réz-szulfáttal ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) és Na-aszkorbáttal szobahőmérsékleten hét napig. Azido-dezoxicellulóz és propalgilcellulóz kapcsolása jó kitermeléssel végezhető el [89].

- *Módosított pektin keresztkötésbe vitele szabályozott hatóanyag-leadás céljából.* Szabályozott hatóanyag-leadást biztosító módosított pektin mátrixokat vizsgáltak, melyek vastagbél-specifikus gyógyszerhordozók. A módosított pektin keresztkötésére Ca^{2+} ionok is használhatók, melyek gyakorlatilag Ca-sók (Ca-pektinátok). A poliglükuronát és poligalakturonát Ca-kapcsolt szerkezete is ismert, melyek enzimatis úton könnyen lebonthatók. A Ca-kapcsolt pektinek oldhatósága csökkent. A Ca-indukált molekuláris asszociáció következménye a stabilitás és oldhatatlanság alacsony pH-n [90].

Ismertek még kisebb jelentőséggel bíró keresztkötési reakciók, mint pl. a kolin-klorid/epiklórhidrin reakciója keményítővel [91, 92].

Depolimerizáció

- *Pektin fotolitikus depolimerizációja.* Gyógyszerészeti szempontból a depolimerizáció jelentős szerkezeti változással jár, ami értelemszerűen befolyásolja az oldhatóságot, a reaktivitást és nem utolsósorban a biológiai aktivitást is. Egy polimert alávethetünk részleges és teljes depolimerizációnak. A poliszacharidok esetében ez többnyire a glikozidos kötés hidrolízise (lúgos, savas, enzimatis) útján valósul meg. Legegyeszerűbb példa erre a keményítő már szájjüregben megkezdődő hidrolízise maltózzá (részleges depolimerizáció), majd amilózzá és amilopektinné, míg végül az édes ízű monomeregységhez, az α -D-glükózhoz jutunk. A térhálósított anyagok keresztkötéseinek felszakítását érintő destruktív változások szintén egyfajta depolimerizációs folyamatok.

Tágabb értelemben azért nem szabad elfelejtenünk, hogy a legtöbb szintetikus polimer esetén C-C kötés felhasítására van szükség. Nem csupán lúgos vagy éppen savas hidrolízis útján lehet poliszacharidot bontani. Ismert a pektin fotolitikus úton kivitelezett depolimerizációja UV fénnyel, TiO_2 katalizátor jelenlétében ($\text{pH}=7$, $t_r=6\text{h}$).

Az eljárás 400 kDa-ról 200 kDa-ra csökkentette a molekulatömeget [94].

Egy lehetséges irány

Kitozán alapú mágneses hidrogélek előállítása és szerepük a hatóanyag-leadásban. Bár e módszer nem tartozik közvetlenül a kémiai módosítások tárgykörébe, érdekessége nyomán azonban néhány szót megérdemel a fejezetben. Kitozán hidrogéleket úgy állítottak elő, hogy azokban 50 nm átmérőjű vasoxid szemcséket ($\text{FeO}:\text{Fe}_2\text{O}_3$) diszpergáltak, majd a struktúrát keresztkötésekkel stabilizálták. Az ilyen típusú rendszerek a szabályozott hatóanyag leadásban játszanak fontos szerepet [93].

Klasszikus és műszeres vizsgálati módszerek

Bármilyen szintetikus eljárásról legyen szó, elengedhetetlen a különböző mérési módszerek, eszközök alkalmazása. Ezek többnyire két fő célt szolgálnak, a reakció nyomon követését, hozzávetőleges konverzió és minőség azonosítását, valamint a termék várt vagy ismeretlen tulajdonságainak meghatározását. A kémiai minőség és anyagszerkezeti tulajdonságok (későbbi vizsgálatok után, a biológiai jellemzők) közti összefüggéseket csak ezután tudjuk megállapítani. Szerves kémiai reakciók in situ nyomon követésére döntő többségben a már klasszikusnak számító vékony réteg kromatográfiát (VRK vagy TLC) használják. A végtermék kvantitatív/kvalitatív analízise és fizikai, fizikai-kémiai paramétereinek mérése már komolyabb műszeres eszközöket igényel. A gyógyszerészeti jelentőséggel bíró, módosított polimerek esetében a legfontosabb mérendő paraméterek a következők: *molekula mérete, molekula tömege, víztartalom, konfiguráció, konstitúció és funkciós csoportok, kristályszerkezet és mérete, szemcse alakja, szubsztitúció foka, dezacetilezés esetén a dezacetilezés foka* (DDA: *degree of deacetylation*), *olvadáspont, szakítószilárdság, elaszticitás, viszkozitás.*

Egy poliszacharid esetében a molekula méretét hidrolízis vagy depolimerizáció után méretkizárásos kromatográfiával (SEC, *size exclusion chromatography*) [76] vagy fényszórás méréssel (MALS, *multiangle light scattering*) lehet meghatározni. Az adatokból a molekula tömege is kiszámítható. Amennyiben vízben kívül más illékony komponenst nem tartalmaz a polimer, úgy a víztartalom meghatározását elvégezhetjük termogravimetriás úton (TGA, *thermogravimetric analysis*). A konfiguráció felderítésére a cirkuláris dikroizmus (CD, *circular dichroism*) [90] és vibrációs cirkuláris dikroizmus (VCD, *vibrational circular dichroism*) alkalmasak. Az enantiomerek egymástól elválaszt-

hatók királis oszlopkromatográfiával. A konstitúciós és funkciós csoportokról a szén- és proton mágneses magrezonancia (^1H -NMR és ^{13}C -NMR, *nuclear magnetic resonance*) [95] és Fourier transzformációs infravörös spektroszkópia (FTIR, *Fourier transform infrared spectroscopy*) spektrumai adnak felvilágosítást. Ezen két utóbbi mérés technikánál nem szabad elfelejtenünk, hogy önmagukban nem alkalmasak egy teljesen ismeretlen molekula meghatározására. Ehhez kiegészítő mérések szükségesek és nagyjából tudnunk kell, milyen terméket várunk egy adott reakcióban. A kristályszerkezet igazolására a hőmennyiségcserén (entalpiaváltozáson) alapuló differenciál pásztázó kaloriméter (DSC, *differential scanning calorimetry*) és a röntgendiffrakció alkalmas (XRD, *X-ray diffraction*). Egy kristályszemcse morfológiáját pásztázó elektronmikroszkóppal (SEM, *scanning electron microscopy*) vizsgálhatjuk meg. A szubsztitúció, vagy egy funkciós csoport eltávolításának sztöchiometriája sav-bázis titrálással állapítható meg. Nagy jelentőséggel bír egy anyag dinamikus viszkozitásának meghatározása (RVA, *rapid viscoanalyzer*) is [88]. Az elaszticitás és szakítószilárdság méréseire erőmérősen alapuló műszerek alkalmasak.

A biopolimerek alkalmazhatósága

A természetes polimerek igen jelentős része eredeti funkciójuktól eltekintve, valamilyen formában felhasználásra kerül és részesei életünknek. Akár a gyógyszeripar, akár az élelmiszeripar vagy más, ezeket felhasználó iparágak, az anyagok eltérő tulajdonságaik alapján veszik ki részüket a teljes évi felhasznált mennyiségből. A kémia és a többi tudományterület fejlődésével lehetőség nyílt a tulajdonságok módosítására, fejlesztésére kémiai úton a kívánt cél elérése érdekében. A biopolimerek azonban nem fenntarthatóak, a szintetikus formákhoz képest előállításuk drága, nem termelhető belőlük elegendő mennyiség [6]. A 2010-ben előre jelzett, 2011-es 116 ezer tonna PLA termeléshez 290 ezer tonna kukoricára lenne szükség, ami a világ legnagyobb kukorica termelőjének, az USA-nak szinte a teljes éves termelése [96]. A hagyományos, szintetikus polimerek is újrahasznosíthatók (pl. hőkezeléssel újraformázhatók), ami drága, de olcsóbb, mint az anyagok más polimerekre való cseréje [97]. A lebomló vízzoldható polimerek rövid életidejűek, természetbe való visszajuttatásuk a meglévő szennyvízkezelési módszerekkel megoldott, azonban a vízben nem oldódó anyagok ke-

zelésének kidolgozása jelenleg nem megoldott, de elengedhetetlen a biopolimerek fenntarthatósága érdekében [17]. A részben megújuló forrásból származó szintetikus polimerek gyártása egyelőre kezdeti fázisában van, a jelen technikák nem csökkentik hatékonyan a környezeti terhelést, további fejlesztésre szorulnak. Ezt az állítást igazolja az is, hogy bár a PP szintetikus alapú, nem újrahasznosítható, 100%-ban fosszilis forrású, mégis nemcsak olcsóbb, de normalizált LCA eredménye jobb a jelenleg elérhető legjobb PLA, PHA vagy bioPET polimereknél [59].

Elmondható tehát, hogy a biopolimerek, a természetes alapú polimerek mind-mind jó ötletnek számítanak, velük egy fontos lépést teszünk a fenntartható fejlődés felé, de megjelenésüket, elterjedésüket, az őket körülölelő nagyszabású reklámkampányokat kritikus szemmel kell néznünk. A fenntartható fejlődéshez szükséges, hogy a jelenlegi anyagokat újrahasznosítsuk, illetve új, környezetbarátabb anyagokat fejlesszünk [98]. Amennyiben a kutatást, gyártást támogatók nem járnak el körültekintően, ezek a megoldások könnyen az első generációs bioüzemanyagok sorsára juthatnak, amelyek bár nagyon jó ötletnek tűntek, hatalmas támogatásokat (és takarmánymennyiséget) emésztettek fel kevés sikerrel.

Köszönetnyilvánítás

Ez a munka az Új Széchenyi Terv támogatásával (TÁMOP-4.2.2/B-10/1-2010-0013) valósult meg.

IRODALOM

- Goldemberg, J.: *Science*. 315, 808-810 (2007).
- Baker, D.D., Chu, M., Oza, U., Rajgarhia, V.: *Nat. Prod. Rev.* 24, 1225-1244 (2007).
- Kümmerer, K., Hempel, M. (Eds.): *Green and Sustainable Pharmacy*. Springer-Verlag, Berlin, 2010.
- Nampoothiri, K.M., Nair, N.R., John, R.P.: *Bioresource Technol.* 101, 8493-8501 (2010).
- Siracusa, V., Rocculi, P., Romani, S., Dalla Rosa, M.: *Trends Food Sci. Technol.* 19, 634-643 (2008).
- Mühlaupt, R.: *Macromol. Chem. Phys.* (2012) DOI: 10.1002/macp.201200439
- Az LCA Center - Magyar Életciklus Elemzők Szakmai Egyesületének hivatalos honlapja: <http://www.lcacenter.hu/> [2012.12.11.]
- Petti, L., Raggi, A., De Camillis, C., Matteucci, P., Sára, B., Pagliuca, G.: Life cycle approach in an organic wine-making firm: An Italian case-study. 5th Australian conference on Life Cycle Assessment. Melbourne, Australia (2006)
- http://www.lcacenter.hu/fileadmin/user_upload/publikaciok/A_polisztirol_eletcikuselemzese.pdf [2012.12.10.]
- Anastas, P.T., Lankey, R.L.: *Green Chem.* 2, 289-295 (2000).
- Staudinger, H.: *Ber. Dtsch. Chem. Ges. A/B* 53, 1073-1085 (1920).
- Wang, W., Du, Y., Qiu, Y., Wang, X., Hu, Y., Yang, J., Cai, J., Kennedy, J.F.: *Carbohydr. Polym.* 74, 127-132 (2008).
- Yousif, E.I., Gadallah, M.G.E., Sorour, A.M.: *Ann. Agr. Sci.* 57, 19-27 (2012).
- Sánchez-Rivera, M. M., Almanza-Benitez, S., Bello-Perez, L. A., Mendez-Montecalvo, G., Rodriguez-Ambriz, S. L., Gutierrez-Meráz, F.: *Carbohydr. Polym.* (2012) doi:10.1016/j.carbpol.2012.10.040
- Tijssen, C.J., Kolk, H.J., Stamhuis, E.J., Beenackers, A.A.C.M.: *Carbohydr. Polym.* 45, 219-226 (2001).
- Loksuwan, J.: *Food Hydrocolloids* 21, 928-935 (2007).
- Gross, R.A., Kalra, B.: *Science* 297, 803-807 (2002).
- Dash, M., Chiellini, F., Offenbrite, R.M., Chiellini, E.: *Prog. Polym. Sci.* 36, 981-1014 (2011).
- Ogaji, I.J., Nep, E.I., Audu-Peter, J.D.: *Pharm. Anal. Acta* 3, 146 (2011).
- Sinha, V.R., Kumria, R.: *Int. J. Pharm.* 224, 19-38 (2001).
- Guo, J.-H., Skinner, G.W., Harcum, W.W., Barnum, P.E.: *Pharm. Sci. Tech. Today* 1, 254-261 (1998).
- Shanmugam, S., Manavalan, R., Venkappayya, D., Sundaramoorthy, K., Mounnissamy, V.M., Heimalatha, S., Ayyappan, T.: *Nat. Prod. Rad.* 4, 478-481 (2005).
- Lahaye, M., Rochas, C.: *Hydrobiologia* 221, 137-148 (1991).
- Fu, X.T., Kim, S.M.: *Mar. Drugs* 8, 200-218 (2010).
- Armisen, R., Galatas, F., Agar, In: Phillips, G.O., Williams, P.A. (Eds): *Handbook of hydrocolloids*, Woodhead Publishing, Cambridge, England, 2009. pp. 82-107.
- Tamura, H., Furuie, T., Nair, S.V., Jayakumar, R.: *Carbohydr. Polym.* 84, 820-824 (2011).
- Lee, K.Y., Mooney, D.J.: *Prog. Polym. Sci.* 37, 106-126 (2012).
- Gombotz, W.R., Wee, S.F.: *Adv. Drug Del. Rev.* 64, 194-205 (2012).
- Karrer, P., Hofmann, A.: *Helv. Chim. Acta* 12, 616-637 (1929).
- Kumar, M.N.V.R.: *React. Funct. Polym.* 46, 1-27 (2000).
- Huang, Z.H., Dong, Y.S., Chu, C.L., Lin, P.H.: *Mater. Lett.* 62, 3376-3378 (2008).
- Necas, J., Bartosikova, L., Brauner, P., Kolar, J.: *Vet. Med-Czech* 53, 397-411 (2008).
- US1997/4141973 (Balazs, E.A.; Biotrics Inc.)
- Szabó, A., Szabó, B., Balogh, E., Zelkó, R., Antal, I.: *Acta Pharm. Hung.* 82, 69-74 (2012).
- Barbucci, R., Magnani, A., Casolaro, M., Marchettini, N., Rosi, C., Bosco, M.: *Gazz. Chim. Ital.* 125, 169-180 (1995).
- Wangtueai, S., Noomhorm, A.: *LWT - Food Sci. Technol.* 42, 825-834 (2009).
- Wood, A., Ogawa, M., Portier, R.J., Schexnayder, M., Shirley, M., Losso, J.N.: *Comp. Biochem. Phys. B* 151, 246-249 (2008).
- Di Bernardini, R., Harnedy, P., Bolton, D., Kerry, J., O'Neill, E., Mullen, A.M., Hayes, M.: *Food Chem.* 124, 1296-1307 (2011).
- Saiga, A., Iwai, K., Hayakawa, T., Takahat, Y., Kitamura, S., Nishimura, T., Morimatsu, F.: *J. Agric. Food Chem.* 56, 9586-9591 (2008).
- Ichimura, T., Yamanaka, A., Otsuka, T., Yamashita, E., Maruyama, S.: *Biosci. Biotech. Bioch.* 73, 2317-2319 (2009).
- Bello, A.E., Oesser, S.: *Curr. Med. Res. Opin.* 22, 2221-2232 (2006).
- Lee, C.H., Singla, A., Lee, Y.: *Int. J. Pharm.* 221, 1-22 (2001).

43. Hanani, Z.A.N., Roos, Y.H., Kerry, J.P.: Food Hydrocolloids 29, 144-151 (2012).
44. Hanani, Z.A.N., Beatty, E., Roos, Y.H., Morris, M.A., Kerry, J.P.: J. Food Eng. 113, 606-614 (2012).
45. Stummer, S., Salar-Behzadi, S., Unger, F.M., Oelzant, S., Penning, M., Viernstein, H.: Food Res. Int. 43, 1312-1320 (2010).
46. Oehme, A., Valotis, A., Krammer, G., Zimmermann, I.: Mol. Nutr. Food Res. 55, 75-85 (2011).
47. Farag, Y., Leopold, C.S.: Drug Dev. Ind. Pharm. 37, 193-200 (2011).
48. Leick, S., Kott, M., Degen, P., Henning, S., Päsler, T., Suter, D., Rehage, H.: Phys. Chem. Chem. Phys. 13, 2765-2773 (2011).
49. Hult, E.-L., Iotti, M., Lenes, M.: Cellulose 17, 575-586 (2010).
50. Dodane, V., Vilivalam, V.D.: Pharm. Sci. Technol. Today 1, 246-253 (1998).
51. Yao, K.D., Peng, T., Yu, J.J., Xu, M.X., Goosen, M.F.A.: JMS Rev. Macromol. Chem. Phys. C-35, 155-180 (1995).
52. US2011/0213101 (Shi, Y.; Colgate Palmolive Company)
53. Oh, J.K.: Soft Matter 7, 5096-5108 (2011).
54. Bohlmann, G.M.: Environ. Prog. 23, 342-346 (2004).
55. Gurieff, N., Lant, P.: Bioresource Technol. 98, 3393-3403 (2007).
56. Kim, S., Dale, B.E.: Int. J. LCA 10, 200-210 (2005).
57. Dugar, D., Stephanopoulos, G.: Nature Biotech. 29, 1074-1078 (2011).
58. US2011/0262669 (Kriegel, R.M., Huang, X., Schultheis, M.W.)
59. Tabone, M.D., Cregg, J.J., Beckman, E.J., Landis, A.E.: Environ. Sci. Technol. 44, 8264-8269 (2010).
60. Rostek, E., Biernat, K.: Liquid biofuels of the first and second generation – The method of preparation and application. Journal of Polish CIMAC 7 (2012).
61. Pérez, S., Amain, D.: Adv Carbohydr. Chem. Bi. 64, 25-34 (2010).
62. Than, H., Li, Z., Tan, B.: Food. Res. Int. 42, 551-576 (2009).
63. Rinaudo, M.: Prog. Polym. Sci. 31, 603-632 (2006).
64. Yapó, B. M., Robert, C., Etienne, I., Wathele, B., Paquot, M.: Food Chem. 100, 1356-1364 (2007).
65. Armstrong, D. A., Johns, M. R.: Appl. Environ. Microb. 63, 2759-2764 (1997).
66. European Commission Health & Consumer Protection Directorate-General honlapja: <http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf> [2012.12.16]
67. Villanueva, R. D., Sousa, A. M. M., Goncalves, M. P., Nilsson, M., Hilliou, L.: J. Appl. Phycol. 22, 211-220 (2010).
68. Kuo, C. K., Ma, P. X.: Biomaterials 22, 511-521 (2001).
69. Sudesh, K., Abe, H., Doi, Y.: Prog. Polym. Sci. 25, 1503-1555 (2000).
70. Reddy, C. S. K., Ghai, R., Kalia, V. C.: Bioresource Technol. 87, 137-146 (2003).
71. Sharma, S. K., Shulka, S. K., Vaid, D. N.: J. Def. Sci. 33, 261-271 (1983).
72. Ajioka, M., Enomoto, K., Suzuki, K., Yamaguchi, A.: Bull. Chem. Soc. Jpn. 68, 2125-2131 (1995).
73. Gómez-Guillén, M. C., Giménez, B., López-Caballero, M. E., Montero, M. P.: Food Hydrocolloid. 25, 1813-1827 (2011).
74. Stevens. P. V.: Food Australia 44, 320-324 (1992).
75. Diop, C. I. K., Li, H. L., Xie, B. J., Shi, J.: Food Chem. 126, 1662-1669 (2011).
76. Volkert, B., Lehmann, A., Greco, T., Nejad, M. H.: Carbohydr. Polym. 79, 571-577 (2010).
77. Okada, M.: Prog. Polym. Sci. 27, 87-133 (2002).
78. Zhang, B., Ni, B., Lü, S., Cui, D., Liu, M., Gong, H., Hann, F.: Int. J. Biol. Macromol. 50, 701-706 (2012).
79. Xie, W., Zhang, Y., Liu, Y.: Carbohydr. Polym. 85, 792-797 (2011).
80. Lee, S., Kim, S. T., Pant, B. R., Kwen, H. D., Song, H. H., Lee, S. K., Nehete, S. V.: J. Chrom. A. 1217, 4623-4628 (2010).
81. Jayakumar, R., Prabakaran, M., S. V., Tokura, S., Tamura, H., Selvamurugan, N.: Prog. Mater. Sci. 55, 675-709 (2010).
82. Tijsen, C. J., Voncken, R. M., Beenackers, A. A. C. M.: Chem. Eng. Sci. 56, 411-418 (2001).
83. Shi, X., BeMiller, J. N.: Carbohydr. Polym. 43, 333-336 (2000).
84. Shey, J., Holtman, K. M., Wong, R. Y., Gregorski, K. S., Klamczynski, A. P., Orts, W. J., Glenn, G. M., Imam, S. H.: Carbohydr. Polym. 65, 529-534 (2006).
85. Besset, C., Chambert, S., Fenet, B., Queneau, Y.: Tetrahedron Lett. 50, 7043-7047 (2009).
86. Liu, T., Li, B., Zheng, X., Liang, S., Song, X., Zhu, B., Kennedy, J. F., Xia, J.: Carbohydr. Polym. 82, 753-760 (2010).
87. Reddy, N., Yang, Y.: Food Chem. 118, 702-711 (2010).
88. Pierre-Antoine, F., Francois, B., Rachida, Z.: Carbohydr. Res. 356, 247-251 (2012).
89. Kurakake, M., Akiyama, Y., Hagiwara, H., Komaki, T.: Food Chem. 116, 66-70 (2009).
90. Liu, L., Fishman, M. L., Kost, J., Hicks, K. B.: Biomaterials, 24, 3333-3343 (2003).
91. Šimkovic, I.: Carbohydr Polym. 34, 21-23 (2007).
92. Šimkovic, I.: Carbohydr Polym. 31, 47-51 (1996).
93. Paulino, A. T., Pereira, A. G. B., Fajardo, A. R., Erickson, Kipper, M. J., Muniz, C. E., Belfiore, L. A., Tambourgi, E. B.: Carbohydr. Polym. 90, 1216-1225 (2012).
94. Burana-osot, J., Soonthornchareonnon, N., Hosoyama, S., Linhardt, R. J., Toida, Toshihiko, T.: Carbohydr. Res. 345, 1205-1210 (2010).
95. Chung, Y.L., Lai, H.-M.: Carbohydr. Polym. 63, 527-534 (2006).
96. Kingsland, C.: PLA: A critical analysis. Mohawk College of Applied Arts and Technology (2010).
97. Scott, G.: Polym. Degrad. Stab. 68, 1-7 (2000).
98. Iacovacci, L.A.: Biodegradable products are the future. Western Connecticut State University (2010).

FELHÍVÁS ACTA PHARMACEUTICA HUNGARICA ELŐFIZETÉSRE

Tájékoztatjuk kedves Kollégáinkat, hogy

- az Acta Pharmaceutica Hungarica c. folyóiratra 2012-ben előfizetéssel rendelkezők a 2013. évre vonatkozó számlát előreláthatólag január közepéig megkapják;
- az Acta Pharmaceutica Hungarica c. folyóirat 2013. évi előfizetési díja 6000 Ft + 5% áfa, egy példány ára: 1500 Ft + 5% áfa.

Kérjük, hogy az előfizetői adatokban történt változásokat juttassák el Polonyi Adrienn részére (tagdij@mgyt.hu; fax: 266-9433, 483-1465; levelezési cím: Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság, 1085 Budapest, Gyulai Pál u. 16.)

Új előfizetésekre is van lehetőség. Előfizetési igényeiket juttassák el Polonyi Adrienn részére (tagdij@mgyt.hu; fax: 266-9433, 483-1465; levelezési cím: Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság, 1085 Budapest, Gyulai Pál u. 16.)

A GYÓGYSZERÉSZET ELŐFIZETŐINEK

Tájékoztatjuk kedves Kollégáinkat, hogy

- a Gyógyszerészetre 2012-ben előfizetéssel rendelkezők a 2013. évre vonatkozó számlát előreláthatólag január közepéig megkapják;
- a Gyógyszerészet 2013. évi előfizetési díja 24000 Ft + 5% áfa, egy példány ára: 2000 Ft + 5% áfa.

Kérjük, hogy az előfizetői adatokban történt változásokat juttassák el Polonyi Adrienn részére (tagdij@mgyt.hu; fax: 266-9433, 483-1465; levelezési cím: Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság, 1085 Budapest, Gyulai Pál u. 16.)

Új előfizetésekre is van lehetőség. Előfizetési igényeiket juttassák el Polonyi Adrienn részére (tagdij@mgyt.hu; fax: 266-9433, 483-1465; levelezési cím: Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság, 1085 Budapest, Gyulai Pál u. 16.)

Szerzői útmutató

Az *Acta Pharmaceutica Hungarica* a gyógyszerészeti tudományok területéről közöl eredeti, kísérletes kutatómunka eredményeit bemutató közleményeket, de fórumot biztosít összefoglaló és nem kísérletes (történeti, szervezési) tanulmányok, valamint Ph.D. és D.Sc. értekezések téziseinek közlésére is.

Hazai kutatóhelyek vagy olyan szerzői kollektívák magyar nyelvű kéziratait közöljük, ahol az első szerző magyar. Lehetőség van külföldi folyóiratban már megjelent, kiemelkedő jelentőségű közlemények magyar nyelvű változatának közlésére is, az első megjelenés időpontjától számított egy éven belül, az első közlés bibliográfiai adatainak megjelölésével.

Közlésre elfogadunk:

1. *Összefoglaló közleményeket*, legfeljebb 25 gépelt oldal terjedelemben. Ezek megírására általában a szerkesztőbizottság felkérésére kerülhet sor, illetve az erre irányuló szándékot célszerű előzetesen egyeztetni a szerkesztőbizottsággal.

2. *Közleményeket*, legfeljebb 12 gépelt oldal terjedelemben. Az ábrák és táblázatok együttes száma maximálisan 10 lehet.

3. *Rövid közleményeket*, legfeljebb 4 gépelt oldal terjedelemben (összesen legfeljebb 4 ábra és táblázat). A közlemények megjelenési sorrendjében a rövid közlemények előnyt élveznek.

4. *Ph.D. értekezések összefoglaló közleményét*, legfeljebb 25 oldal terjedelemben.

Felelősen nagy terjedelmű dolgozatok esetében a szerkesztőbizottság fenntartja magának a jogot arra, hogy a lektori javaslatok alapján a szerzőt felkérje dolgozatának rövid közleménnyel való átdolgozására.

A kézirat elkészítésének módja:

a) Általános szempontok

A *kéziratot* elektronikusan, csatolt file-ként kell a felelős szerkesztő e-mail címére elküldeni: zelrom@gytk.sote.hu

A *táblázatokat* külön file-ként, címmel és római sorszámmal ellátva készítsük.

Az *ábrák* és egyéb illusztrációk olyan színvonalon készüljenek, hogy azok nyomdai szerkesztésre alkalmasak legyenek. Az ábrákat külön file-ként kell csatolni, az elnevezésben az ábraszámokat fel kell tüntetni. Javasolt formátum: jpg, tiff.

Az *irodalmi hivatkozásokat* külön, a hivatkozások sorrendjében közöljük. A hivatkozási számot a szövegben tegyük szögletes zárójelbe.

A *hivatkozások módja:*

Folyóiratcikk:

1. Revell, L. K., Musser, S. M., Rowe, B. J., Feldmann, I. C.: J. Pharm. Sci. 86, 631-634 (1997)

Szakkönyv:

2. Gyarmati L., Rácz I., Plachy J., Csontos A.: A gyógyszer-technológia és biofarmácia kémiai ellenőrző módszerei. Medicina, Budapest, 1982. 147-152. old.

Könyvfejezet:

3. Ariens, E. J.: Racemates – an impediment in the use of drugs and agrochemicals. In: Krstulovic, A.M. (ed): Chiral Separations by HPLC. Ellis Horwood, Chichester, 1989. pp. 31-68.

Szabadalom:

4. U.S. Pat. 3 425 422 (1984)

Konferencia-előadás:

5. Duncan, R.: Polymer therapeutics: Targeting drugs and genes to tumours. 6th European Congress of Pharmaceutical Sciences. Eur. J. Pharm. Sci. 11, (2000) S1-S2.

Internetes hivatkozás: teljes URL-cím a keresőablakból kimásolva és az elérés dátuma az alábbiak szerint:

6. <http://www.eum.hu/main.php?folderID=3746&objectID=6000268> [2008. 08. 05.] Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja - Gyógyszeres fájdalomcsillapítás és gyulladásgátlás a reumatológiai betegségekben.

Az idegen orvosi kifejezések helyesírásában Fábán P. és Magasi P.: Orvosi helyesírási szótár. Akadémiai Kiadó, 1992. legyen az irányadó, a kémiai kifejezések nevezéktanára és helyesírására vonatkozóan pedig Erdély-Grúz T. és Csányi P.: A kémiai elnevezés és helyesírás szabályai. Akadémiai Kiadó, 1972.; F. Csányi P., Fábán P. és Hőnyi E.: Kémiai helyesírási szótár. Műszaki Kiadó, 1982.; valamint F. Csányi P. és Simándi L.: Szervetlen kémiai nevezéktan. Magyar Kémikusok Egyesülete, 1995.

A mértékegységek megjelölésében az SI-mértérendszer szabályai az irányadók.

b) A kézirat felépítése

A kézirat szerkesztéséhez a következő beosztást kérjük:

A *dolgozat címe* (esetleg alcíme).

A *szerző(k) teljes neve* (tudományos fokozatok nélkül), a szerkesztőséggel kapcsolatot tartó szerző neve csillaggal megjelölve.

A szerző(k) *munkahelye* teljes postai címmel, valamint a *levelező szerző e-mail címe*.

A *dolgozat magyar nyelvű összefoglalása*.

A magyar nyelvű összefoglalás terjedelme a dolgozat hosszától függően 10-20 sor legyen és az általános megfogalmazások kerülésével tartalmazza a dolgozat legfontosabb, konkrét megállapításait.

Kulcsszavak: A dolgozat tartalmára utaló, maximum 5 kulcsszó megadása.

A dolgozat *címe angol nyelven*, a szerző(k) neve (keresztnév rövidítve).

Angol nyelvű összefoglalás.

Bevezetés, amely tartalmazza a munka célkitűzéseit, valamint a vizsgálatok előzményeiből és irodalmi háttéréből annyit, amennyi a dolgozat megértéséhez és értékeléséhez szükséges.

Key-words: A dolgozat tartalmára utaló, maximum 5 kulcsszó angol nyelvű fordítása.

Kísérleti rész, amely tartalmazza a felhasznált eszközök és anyagok, valamint a kidolgozott módszerek pontos leírását.

Eredmények.

A dolgozatok csak a leírt módszerek teljesítőképességét megfelelően dokumentáló adatokkal fogadhatók el. Ezek megadásánál használjuk a matematikai statisztika korszerű módszereit.

Az eredmények értékelése.

Ábracímek.

Következtetések. Az utóbbi két fejezet összevonható az Eredmények c. fejezettel.

Az esetleges **köszönetnyilvánítások.**

Irodalomjegyzék.

